ASSOCIATION FRANÇAISE

POUR

L'ÉTUDE DU CANCER

N° 3-4. — 1947

SOMMAIRE

BLANC (M.). — Cancer du col et grossesse. 223

DENOIX (P.). — Le cancer en A. O. F. de 1940 à 1946. . 194

DENOIX (P.). — Service bibliographique du cancer. La section du cancer de l'Institut national d'Hygiène. 259

GUÉRIN (M. et P.). — Etude sur l'immunisation directe et croisée avec les sarcomes et les leucémies chez la poule. 218

Mme PULLMAN (A.). — Structure électronique et pouvoir cancérigène des molécules aromatiques 245

BIBLIOGRAPHIE. 264

Publication trimestrielle

Le cancer en A. O. F. de 1940 à 1946

d'après les Documents recueillis par le Service de Santé des Troupes Coloniales

PAR

Pierre DENOIX

Chef de la Section du Cancer de l'Institut National d'Hygiène

Introduction

Le travail qui va suivre a été entrepris sur l'instigation de la Section du Cancer de l'Institut National d'Hygiène, en étroite collaboration avec le service de Santé Colonial de l'A. O. F. révélant ainsi une partie de l'admirable travail trop peu connu de ses médecins et spécialistes.

Au cours d'un premier séjour, en mars 1946 furent jetées les premières bases d'une vaste enquête destinée à apporter sur la fréquence du cancer chez la population noire de l'Afrique Française des données qui, jusqu'ici étaient imprécises.

L'enquête débute par l'A. O. F. Une « fiche tumeur » fut établie en collaboration et mise à la disposition de tous les médecins de l'A. O. F. Ceux-ci doivent la remplir et l'adresser au laboratoire d'Anatomie pathologique dont ils dépendent, en même temps que les prélèvements anatomiques obtenus par biopsie, intervention ou autopsie.

Le laboratoire d'Anatomie pathologique complète les fiches en y portant le diagnostic histologique, il les adresse à la Direction du Service de Santé à Dakar, qui en expédie, tous les trois mois, un double à l'Institut National d'Hygiène à Paris.

Dans le cas où aucun prélèvement n'a pu être fait, la fiche est adressée, directement par le médecin, à la Direction de la Santé qui envoie le double à Paris.

Au cours d'un deuxième séjour, en février 1947, nous avons étudié, sur place. les quelques détails complémentaires devant faciliter cette collecte régulière de documents. Nous avons établi le contact avec les

médecins du Sénagal, du Soudan et de la Côte d'Ivoire. Nous avons surtout profité de ce séjour pour réunir le maximum de documents sur les cancers reconnus entre 1940 et 1946.

Les sources de ces documents ont été les suivantes :

Les dossiers de 1945 et 1946 de l'Hôpital Central Indigène de Dakar qui nous ont donné des renseignements détaillés.

Les rapports de l'Institut Pasteur de Dakar depuis 5 années, les derniers que l'on a bien voulu nous confier étant encore inédits (1945-1946).

Les rapports annuels de chaque État de la Fédération de l'A. O. F. depuis 1940.

C'est de l'ensemble de ces documents que nous avons extrait ce travail. Son but n'est pas d'apporter des données définitives sur la fréquence du cancer en A. O. F., l'état actuel de la documentation et de la prospection ne le permet absolument pas. Nous avons cherché à faire le bilan de nos connaissances actuelles sur le cancer chez les noirs de cette portion de l'Afrique Française, afin que cela soit le départ de l'enquête entreprise et que cela permette de préciser les points particuliers sur lesquels il y a lieu d'attirer l'attention du corps médical dans la collecte et l'utilisation de ces documents.

Comme suite à ce travail, nous publierons, tous les ans, dans le *Bulletin de l'Institut National d'Hygiène*, tous les renseignements recueillis sur les fiches qui nous seront transmises trimestriellement. Ceci permettra, nous l'espérons, une fructueuse comparaison avec les documents analogues réunis en France et publiés dans le même bulletin.

Documents réunis

Nous avons pu, pour la période 1940-1946, retrouver des renseignements plus ou moins complets portant sur un total de 869 cancers.

Il ne s'agira, dans ce travail, que de cancers reconnus dans la population noire, les blancs d'Europe étant exclus ainsi que la population de race blanche qui vit en A. O. F. (Maures, etc.).

Le tableau nº 1 donne la répartition de ces cancers par année et par pays d'origine. On assiste déjà à un premier phénomène qui est l'augmentation régulière et rapide du nombre des cas signalés, ceci signifie simplement que le corps médical, ayant l'attention attirée sur ce point, dépiste de plus en plus de cancers. Notons, à ce propos, que les chiffres fournis pour 1946 ne sont que des chiffres très incomplets et provisoires.

Nous avons, dans le deuxième tableau, utilisé la nomenclature des cancers de l'Institut National d'Hygiène, et classé ces cancers selon les renseignements que nous connaissons sur leur localisation.

TABLEAU I

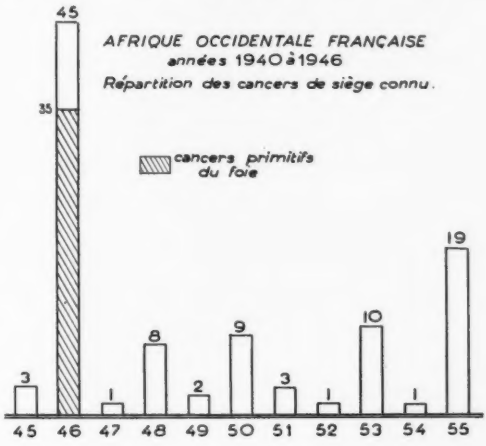
RÉPARTITION DES CAS PAR PAYS D'ORIGINE
(Pour 1946 documents partiels)

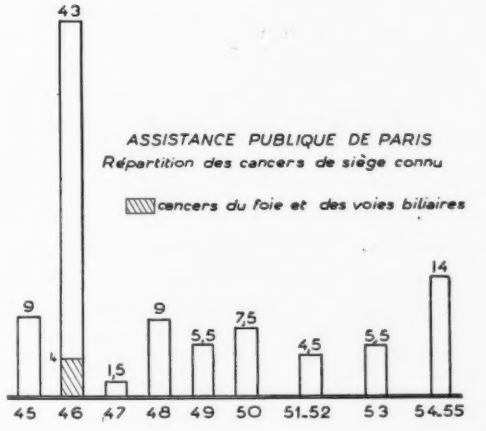
	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946 1ers documents	Totaux
Dakar	30	30	41	53	56	85	111	406
Sénégal	15	20	24	10	36	14	9	128
Soudan.		3	10	16	38	26	3	96
Côte d'Ivoire. .	11	8	13	17	12	26	4	91
Guinée.		6	9	12	10	12	8	57
Niger		1	3	7	6	6		23
Togo	12	9	3	3	1	10		38
Dahomey . . .	3	5	1	7	6	8		30
Totaux. .	71	82	104	125	165	187	provis. 135	869

La première colonne donne les renseignements sur les cancers dépistés et traités dans les hôpitaux de Dakar; la deuxième colonne, le pourcentage correspondant ; la troisième colonne, donne les cas dépistés dans les autres pays de la Fédération; la quatrième colonne donne la répartition pour l'ensemble de l'A. O. F. avec les pourcentages correspondant aux groupes des localisations ou à certaines localisations particulières (foie).

Nous avons isolé les renseignements obtenus à Dakar même, car sur 406 cas, dans 9 cas seulement, la localisation était inconnue, alors que pour la totalité de l'A. O. F., sur 869 cas, le siège n'était pas précisé dans 308 cas. Cependant, on pourra s'apercevoir que cela n'a pas apporté, dans la répartition des principaux groupes, de différences importantes.

A l'aide de ces chiffres, nous avons établi un graphique (graphique nº I) de la répartition selon les groupes de la nomenclature, entre les





GRAPHIQUE I

Nº 23.059

cancers relevés en A. O. F. d'une part, et les cancers traités à l'Assistance Publique de Paris d'autre part.

TABLEAU II

NOMENCLATURE	DAKAR SEUL		A.O.F. SANS DAKAR	A. O. F. TOTAL	
Cancer et autre tumeur maligne de la cavité buccale et du pharynx (45)					
45 Sans autre précision			1	1	
A Lèvre supérieure cutanéo-muqueuse					
B Lèvre supérieure muqueuse					
C Lèvre inférieure cutanéo-muqueuse	2		2	4	
D Lèvre inférieure muqueuse					
E Langue en avant du V lingual			3	3	
F Langue en arrière du V lingual					
G Langue mobile ceventrale bord non compris					
H Plancher	1			1	
J Voile du palais mobile					
K Voile du palais osseux					
L Amygdales et pilier	2		1	3	
M Sillon palatoglosse					
N Pharynx (Rhino-pharynx)					
O Pharynx (Oro-pharynx) moins le sillon palatoglosse, l'amygdale, langue					
P Pharynx (Hypo-pharynx)					
R Gencives et dents	3			3	
S Face interne des joues, partie antérieure au voisinage de la commissure					
T Face interne des joues partie postérieure					
U Cavité buccale (tumeur dont le point de départ ne peut être précisé)					
V Pharynx, tumeur dont le point de départ ne peut être précisé					
TOTAL	8	2 %		15	3 %
Cancer et autre tumeur maligne du tube digestif du péritoine (46)					
46 Sans autre précision	7		9	16	
A Œsophage sus-aortique					
B Œsophage sous-aortique					
C Estomac petite courbure					
D Estomac grande courbure					
E Estomac face					
F Estomac région pylorique	22		3	25	
G Côlon ascendant, cœcum	2		1	3	
H Côlon transverse					
K Côlon ascendant					
L Côlon sigmoïde	2		3	5	
M Intestin grêle duodénum					
N Rectum	5			5	

Nomenclature	Dakar seul		A.O.F. sans Dakar	A. O. F. total	
O Anus et canal anal sans la marge de l'anus					
P Foie	159	39 %	38	197	35 %
R Pancréas	1			1	
S Glandes salivaires	1			1	
T Péritoine					
U Localisations autres					
Total	199	49 %		253	45 %
Cancer et autres tumeurs malignes de l'appareil respiratoire (47)					
47 Sans autre précision	1			1	
A Larynx, épiglotte (2 faces comprises)					
B Sinus de la face			1	1	
C Trachée					
D Bronche au voisinage de la bifurcation trachéale					
E Bronches au delà mais accessibles directement ou indirectement à l'endoscopie					
F Broncho-pulmonaire non accessible à l'endoscopie	3			3	
G Plèvres					
H Organes non spécifiés de l'appareil respiratoire					
Total	4	1 %		5	1 %
Cancer et autres tumeurs malignes de l'utérus (48)					
48 Sans autre précision	2			2	
A Col de l'utérus	21		12	33	
B Corps de l'utérus	6		2	8	
C Localisations autres					
Total	29	7 %		43	8 %
Cancer et autres tumeurs malignes des organes génitaux de la femme (49)					
49 Sans autre précision	2		1	3	
A Vulve	1		1	2	
B Vagin					
C Ovaires	5			5	
D Trompes					
E Autres localisations					
F Vagin ou utérus. Point de départ ne pouvant être précisé					
Total	8	2 %		10	2 %

NOMENCLATURE	DAKAR SEUL		A.O.F. SANS DAKAR	A. O. F. TOTAL	
50 Cancer et autres tumeurs malignes des seins	24	6 %	26	50	9 %
Cancer et autres tumeurs malignes des organes génitaux de l'homme (51)					
51 Sans autre précision	3			3	
A Verge	1		1	2	
B Scrotum					
C Testicule	2			2	
D Prostate	8		1	9	
E Autres localisations					
TOTAL	14	3 %		16	3 %
Cancer et autres tumeurs malignes des organes urinaires de l'homme et de la femme (52)					
52 Sans autre précision	1		1	2	
A Urètre					
B Vessie					
C Bassinet					
D Rein	2		1	3	
E Autres localisations					
TOTAL	3	1 %		5	1 %
Cancer et autres tumeurs malignes de la peau (Scrotum excepté 51 B (53)					
53 Sans autre précision	5		1	6	
A Face	6		7	13	
B Cuir chevelu et cou					
C Tronc comprenant la marge de l'anus			2	2	
D Membres supérieurs			1	1	
E Membres inférieurs	27		7	34	
F Localisations multiples					
TOTAL	38	10 %		56	10 %
Cancer et autres tumeurs malignes du cerveau et du système nerveux (54)					
54 Sans autre précision					
A Encéphale	2			2	
B Enveloppes méningées					
C Moelle nerveuse					
D Hypophyse, glande pinéale, tractus cranio-pharyngé					
E Nerfs périphériques	1		1	2	
TOTAL	3	1 %		4	1 %

NOMENCLATURE	DAKAR SEUL		A.O.F. SANS DAKAR	A. O. F. TOTAL	
55 Sans autre précision	1		1	2	
A Os	15		16	31	
B Muscle	3		1	4	
C Tissus conjonctifs	17		6	23	
D Corps thyroïde	2			2	
E Surrénales					
F Parathyroïde					
G Tymus					
H Ganglions	8		4	12	
J Tissu hémolymphopoïétique (comprenant la maladie de Hogdkin)	15		5	20	
H Œil	6		4	10	
L Tumeurs mâlignes indéterminées					
M Tumeurs dont la malignité n'a pas été déterminée					
N Autres organes					
TOTAL	67	17 %		104	19 %
TOTAL GÉNÉRAL	397	100 %	164	561	100 %
Siège non précisé	9		299	308	
TOTAL GLOBAL	406			869	

Dans cette première partie de notre travail, nous voulons simplement donner les faits bruts, sans explication complémentaire, aussi nous bornons-nous à signaler l'importance du cancer primitif du foie qui représente 35 p. 100 de l'ensemble des documents que nous avons réunis pour l'A. O. F., alors qu'à l'Assistance Publique de Paris, il ne dépasse pas 4 p. 100.

Le deuxième phénomène sur lequel nous voulons insister est l'importance relative du cancer de la peau dont le trait particulier est la localisation au niveau des membres inférieurs.

Le troisième point est celui de la fréquence comparée importante des cas rangés sous le n° 55 et qui, comme on va le voir, comprennent presque essentiellement des sarcomes.

Nous allons donner, pour chacune de ces trois localisations particulières, la liste des cas que nous avons pu relever, avec leur pays d'origine. Voici tout d'abord la liste des cancers primitifs du foie classés par année

1940

DAKAR. — 13 épithéliomas primitifs du foie.
TOGO. — 1 cancer primitif du foie.

1941

DAKAR. — 16 cancers primitifs du foie avec : 7 métastases pulmonaires, 1 cérébrale, 1 du petit pectoral.
GUINÉE. — 1 cancer primitif du foie.
DAHOMEY. — 1 cancer primitif du foie.

1942

DAKAR. — 20 cancers primitifs du foie avec : 9 cancers à forme encéphaloïde, 7 moins de 35 ans, 2 plus de 40 ans, 8 adéno-cancers avec cirrhose dont 2 avec métastase cérébrale, 1 avec métastase à la base du poumon.
SOUDAN. — 4 cancers primitifs du foie.

1943

DAKAR. — 8 cancers primitifs du foie dont : 1 angiome caverneux cancérisé, 1 avec métastase pulmonaire.
COTE D'IVOIRE. — 1 cancer primitif du foie.
SOUDAN. — 2 cancers primitifs du foie.
NIGER. — 1 cancer primitif du foie.

1944

DAKAR. — 17 cancers primitifs du foie avec : métastases pulmonaires.
Métastase péritonéale. Métastase au sein. Métastase à la rate. Métastase au fémur (garçon 12 ans).
GUINÉE. — 4 cancers primitifs du foie.
SÉNÉGAL. — 1 cancer primitif du foie.
COTE D'IVOIRE. — 1 cancer primitif du foie.
SOUDAN. — 6 cancers primitifs du foie.

1945

DAKAR. — 24 cancers primitifs du foie.
GUINÉE. — 4 cancers primitifs du foie.
COTE D'IVOIRE. — 1 cancer primitif du foie.
SOUDAN. — 3 épithéliomas trabéculaires du foie.

1946

DAKAR. — 36 cancers primitifs du foie dont 20 avec la précision histologique : cancers primitifs du foie avec cirrhose palustre.
GUINÉE. — 3 épithéliomas nodulaires du foie.
SÉNÉGAL. — 2 épithéliomas primitifs du foie.
COTE D'IVOIRE. — 2 épithéliomas primitifs du foie.

Voici maintenant la liste des cancers des membres inférieurs survenant au niveau des ulcères de jambes si fréquents chez les noirs de l'Afrique Occidentale Française :

1940

DAKAR. — Nævo-carcinome de la plante du pied.

1941

2 épithéliomas malpighiens spino-cellulaire sur ulcère de jambe, 2 épithéliomas malpighiens sur ulcère de jambe.

1942

DAKAR. — Mélanome du pied, 2 épithéliomas malpighiens sur ulcère de jambe.

1943

DAKAR. — 2 épithéliomas malpighiens sur ulcère de jambe.
SOUDAN. — 1 épithélioma spino-cellulaire sur ulcère de jambe.

1944

DAKAR. — 1 épithélioma spino-cellulaire sur ulcère de jambe, 2 épithéliomas malpighiens vraisemblablement sur ulcère.
GUINÉE : CONAKRY. — 1 épithélioma nævique du pied, 1 épithélioma nævique du talon.
COTE D'IVOIRE : BOUAKE. — 1 mélanome de la plante du pied.

1945

DAKAR. — 2 épithéliomas spino-cellulaires sur ulcère de jambe (homme 48 ans et ?), 2 épithéliomas baso-cellulaires sur ulcère de jambe, 2 épithéliomas intermédiaires sur ulcère de jambe (homme 32 et 44 ans).
SOUDAN : OPTIL. — 1 mélanome épithéliomateux du dos du pied (homme de 60 ans).

1946

SÉNÉGAL : SAINT-LOUIS. — Epithélioma spino-cellulaire sur ulcère de jambe (homme de 52 ans).
DAKAR. — 3 épithéliomas spino-cellulaire sur ulcère de jambe (homme de 30 ans et ?).
1 épithélioma spino-cellulaire sur brûlure ancienne du pied il y a 20 ans. 1 sarcome mélanique de la plante du pied (homme de 30 ans), 1 sarcome fibro-blasique sur un ulcère de jambe (homme de 50 ans), 1 épithélioma malpighien spino-cellulaire du pied.

Les relevés des autres colonies ne sont pas encore connus :

Comme document comparatif, voici maintenant les autres localisations de cancers mélaniques que nous avons pu trouver pour la même période :

1944

DAKAR. — 2 sarcomes mélaniques de l'œil.
SOUDAN. — 1 épithélioma nævique sans précision sur la localisation.

1945

SOUDAN. — 1 mélanome sarcomateux sans précision sur la localisation.

Enfin, voici, également classées par année et par pays d'origine, les tumeurs conjonctives que nous avons pu relever et qui forment la plus importante partie de ce qui constitue le groupe 55 de notre tableau de localisations :

1940

DAKAR — Ostéosarcome du maxillaire supérieur, 1 ostéosarcome, 1 myélosarcome de l'omoplate.
TOGO. — 1 sarcome du maxillaire.

1941

GUINÉE. — 1 sarcome de la cuisse, 1 sarcome du bras, 1 sarcome gril costal.
DAKAR. — 1 lymphosarcome cervical, 1 sarcome de la gaine des vaisseaux poplités, 1 sarcome fuso-cellulaire de la région acromiale.
SOUDAN. — 1 ostéo-sarcome de l'omoplate.

1942

DAKAR. — 1 lymphocytome rétro-péritonéal, 1 lymphoréticulosarcome du cou, 1 sarcome synovial poplité, 1 sarcome de l'aile iliaque.

1943

DAKAR. — 1 ostéo-sarcome vertébral, 1 ostéo-sarcome du radius, 1 sarcome pectoro-axillaire, 1 lymphosarcome, 1 fibro-sarcome lombaire.
COTE D'IVOIRE. — 1 ostéo-sarcome du fémur (enfant de 3 ans).
SOUDAN : GAO. — 1 ostéo-sarcome, 1 ostéo-sarcome.
SOUDAN : BAMAKO. — 1 sarcome du creux axillaire, 1 myosarcome de la paroi.

1944

DAKAR. — 3 leucosarcomatoses lymphoblastiques (sexe masculin 8, 10, 14 ans). 1 ostéosarcome du tibia, 1 lymphosarcome, 1 sarcome lymphoblastique de l'iris, 1 sarcome de l'orbite, 1 sarcome à myéloplaxe du tibia gauche, 2 sarcomes mélaniques de l'œil, 1 myxome malin de l'appendice, 1 rhabdomyosarcome de la jambe.
SÉNÉGAL : FATICK. — 1 fibrosarcome de la cuisse.
COTE D'IVOIRE : BOUAKE. — 1 lymphosarcome sous-cutané de l'épaule.
SOUDAN : KAYES. — 1 sarcome fibroblastique de la joue.
SOUDAN : BAMAKO. — 1 sarcome utérin, 1 lymphosarcome du grêle.
NIGER : NIAMEY. — 1 lymphosarcome lymphoblastique de l'orbite.

1945

DAKAR. — 1 angiosarcome de la gencive, 1 sarcome des parties molles de l'épaule, 1 sarcome ostéogénique du maxillaire inférieur, 2 sarcomes de l'œil, 2 sarcomes de kaposi, 1 sarcome fibroblastique de la gencive, 1 sarcome du fémur (homme de 15 ans).
GUINÉE. — 1 myxome malin.
COTE D'IVOIRE. — 1 ostéo-sarcome du maxillaire inférieur, 1 myxome malin de l'épitrochlée.
SOUDAN. — 1 ostéochondrosarcome de l'os iliaque, 1 ostéofibrosarcome du maxillaire supérieur, 1 réticulosarcome de la région cervicale (homme de 50 ans), 1 rétinoblastome, 1 rétinocytome, 1 lymphosarcome lymphoblastique de la face (garçon de 6 ans), 2 lymphosarcomes de la région pancréatique, 1 lymphosarcome du grêle.

1946

SÉNÉGAL : SAINT-LOUIS. — 1 sarcome fibroblastique de l'articulation acromio-claviculaire (homme de 29 ans).
DAKAR. — 1 sarcome mélanique de la plante du pied (homme de 30 ans), 1 myxome malin (homme de 26 ans), 1 sarcome fibroblastique de la face externe de la jambe gauche (homme de 50 ans), 1 lymphosarcome lymphoblastique prévertébral (femme de 50 ans), 1 adéno-sarcome du sein, 1 myxome malin, 1 sarcome ostéo-clastique du maxillaire, 1 sarcome lymphoblastique du foie, 1 lymphosarcome lymphoblastique.
GUINÉE. — 1 sarcome lymphoblastique.
SÉNÉGAL. — 1 sarcome fuseau-cellulaire de la clavicule (homme de 29 ans).

Un certain nombre de documents nous donnaient des renseignements sur l'âge des malades, nous en avons tiré les graphiques et tableaux suivants :

Un tableau (tableau III) donne l'âge moyen approximatif, par sexe et pour certaines localisations. Nous insistons sur le fait qu'il s'agit d'un âge approximatif car il est particulièrement difficile de connaître l'âge exact des noirs. Cependant, comme le montre le graphique ci-joint, malgré l'incertitude de ces âges, leur groupement rela-

tivement homogène permet de penser que l'âge moyen du cancer chez les noirs est nettement inférieur à l'âge moyen du cancer chez les blancs.

Nous avons établi un graphique d'ensemble notant, cas par cas, suivant leur âge respectif, les dossiers de sexe masculin et de sexe féminin que nous possédons. Une courbe schématique donne la répartition approximative de ces cas (graphique II).

Pour certaines localisations, telles que le cancer primitif du foie,

TABLEAU III

CANCER EN AFRIQUE OCCIDENTALE FRANÇAISE
Age moyen approximatif

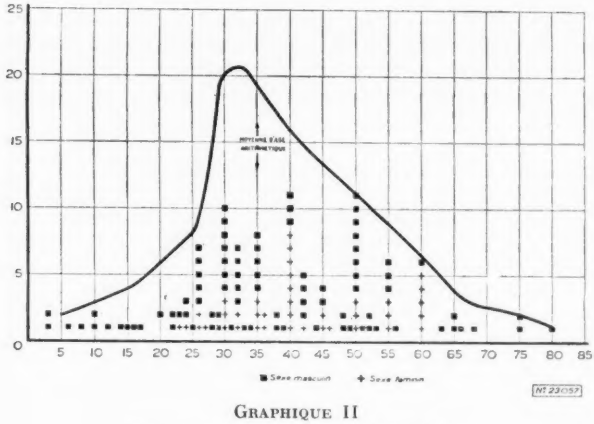
	NOMBRE DE CAS D'AGE CONNU	AGE MOYEN	AGES EXTRÊMES
Sexe masculin.	97	33	3 et 80
Sexe féminin	39	41	23 et 60
Deux sexes	136	35	3 et 80
Cancer du foie (2 sexes) .	39	37	12 et 65
Cancer de l'estomac (2 sexes)	11	42	30 et 55
Cancer du sein.	14	40	25 et 60
55	28	29	3 et 60

le cancer du sein, de l'estomac et de l'utérus, nous avons établi un graphique qui montre comment se situe chaque cas selon son âge (graphique III).

Enfin, pour le cancer du groupe 55, nous avons seulement rapporté, en face de chaque localisation, les âges que nous connaissons (tableau IV).

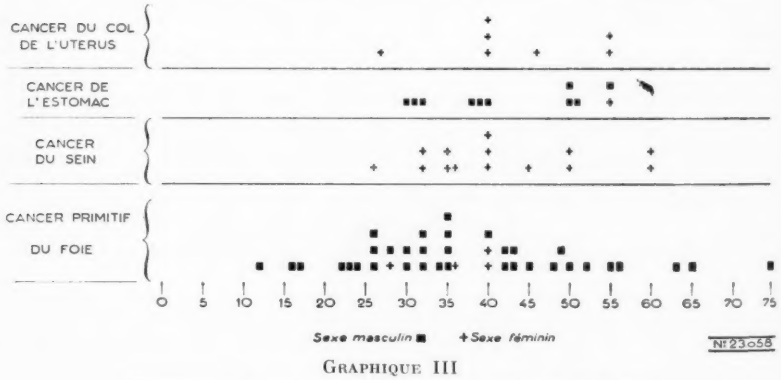
Nous avons essayé de compléter ces renseignements, et, en particulier, de nous faire une idée sur la fréquence réelle du cancer telle

qu'elle est actuellement connue par rapport à la population. Les documents réunis sont extrêmement fragmentaires et limités. Cepen-



GRAPHIQUE II
Groupement des cas selon l'âge et le sexe

dant; pour un certain nombre de cas, nous avons pu connaître la race vraisemblable du noir considéré. Ceci a été possible à Dakar où la plus



GRAPHIQUE III
Groupement de certaines localisations selon l'âge et le sexe

grande partie des noirs considérés sont de race Ouolof. Nous avons obtenu des documents sur le nombre d'individus de race Ouolof habitant les cercles du Sénégal, et comme nous connaissions l'endroit

d'où venaient ces noirs nous avons établi une carte portant, pour chaque cercle du Sénégal, la population de Ouolof qu'il comprend et le nombre de Ouolof atteints de cancer et adressés à Dakar ou à Saint-Louis en 1946.

Si l'on fait le total des Ouolofs habitant les cercles, dans lesquels des cas de cancers ont été reconnus, on trouve que sur 625.697 Ouolofs

TABLEAU IV

CANCER DU GROUPE 55

AGE APPROXIMATIF

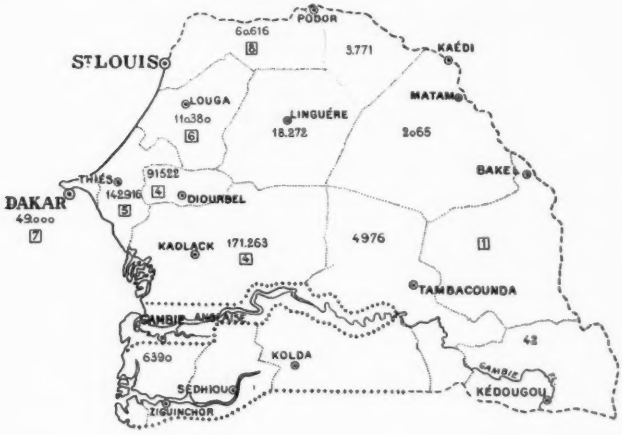
55 Sans autre précision	26	29	30	30	33			
A. — Os.	3	15	24	29	45			
B. — Muscle.	30	50						
C. — Tissus conjonctifs.	6	26	60					
D. — Corps thyroïde	30	60						
H. — Ganglions	24	30	38	50	50			
J. — Tissu hémolymphopoïetique avec la maladie de Hodgkin	—de 15	—de 15	—de 15	8	10	14	35	50

il fut reconnu 36 cancers ce qui donne une proportion de 5,7 pour 100.000 habitants.

Ce chiffre nous apparaît comme le chiffre minimum actuellement connu avec une relative certitude. Si l'on rapporte ce chiffre à l'ensemble de la population de l'A. O. F. (d'après les derniers renseignements que nous possédions, voir tableau ci-joint, le total de la population s'élève à 16.459.613 individus blancs et noirs), la population blanche déduite, on trouve un nombre absolu de 930 cancers environ qui, toute proportion gardée, représenteraient donc le nombre minimum de cancers qui auraient dû être enregistrés en 1945. Or, on a vu plus haut que 187 cas seulement avaient été signalés. Il est vraisemblable que l'on n'a pas dépisté, chez les Ouolofs, tous les cas de cancers qui se sont déclarés au cours d'une même année. On voit donc que nous sommes, actuelle-

ment, bien au-dessous de ce qui pourrait être dépisté (graphique IV).

Tels sont, avec un minimum de commentaires, les documents qui ont été réunis à la suite de ce premier contact, et à partir desquels va se développer l'enquête « Cancer » chez le noir.



TAUX GLOBAL 1945

1er Nombre = Nombre de Ouolofs

2e Nombre = Cas de cancer encadré

N 23o6o

GRAPHIQUE IV

POPULATION DE L'AFRIQUE OCCIDENTALE FRANÇAISE
AU 1er AOUT 1946

SÉNÉGAL	1.721.601	COTE D'IVOIRE	4.119.287
MAURITANIE	374.115	DAHOMEY	1.431.517
SOUDAN FRANÇAIS	3.710.366	NIGER	2.058.279
GUINÉE FRANÇAISE	2.163.521	DAKAR et dépendances	165.188
		TOGO	880.927

Total : 16.624.801

DEUXIÈME PARTIE

Nous allons reprendre un à un les différents points de cette documentation pour les discuter et apporter quelques explications complémentaires.

Est-il possible d'avoir d'autres éléments d'appréciation sur la fré-

quence du cancer et sur son taux en A. O. F. ? Il est très difficile de se faire une idée précise, car si l'on connaît la population dans son chiffre global, il est impossible de savoir à quelle population exacte se rapportent les cas de cancer reconnus dans les centres thérapeutiques, en effet, le nombre de ces centres, bien que déjà important, n'est pas suffisant pour que l'ensemble du territoire soit recouvert d'une maille serrée qui permettrait de penser que la majeure partie des noirs s'y font traiter. On a vu plus haut que par le biais de la connaissance du pays d'origine et de la race d'un certain nombre de cas, nous avons pu proposer un taux approximatif minimum de 6 pour 100.000. Nous avons recherché s'il pouvait y avoir d'autres éléments comparatifs. C'est ainsi que nous avons relevé, à Dakar, le nombre de malades traités à l'hôpital pendant l'année 1945, ce nombre est de 9.829 à l'hôpital Central Indigène où, pour la même période, il fut soigné 85 cancers, ce qui donne la proportion de 9 pour 1.000 environ. Nous avons comme chiffre comparatif celui de l'A. P. de Paris qui, en 1941, sur 235.400 diagnostics de sortie, a noté 4.685 cancers, soit une proportion de 19 pour 1.000.

Si l'on fait le total des malades qui ont été hospitalisés dans les différents pays de l'A. O. F. en 1945, on trouve un chiffre de 108.357 ; or, pendant cette période, il a été signalé 187 cancers, ce qui donne un taux de 1,7. Ce nombre comparé au précédent révèle l'inégalité dans le dépistage du cancer selon les régions.

Si nous étudions, maintenant, les chiffres publiés pour d'autres pays de l'Afrique Noire, il apparaît que Bergman arrive à proposer 18 pour 100.000 habitants comme taux pour l'Afrique du Sud en 1935. Par contre, dans un autre rapport, portant sur la même époque, dans le même État, sur une population de 6 millions, on trouve une proportion de 7 pour 100.000 habitants, alors qu'en 1925, en Afrique du Sud, la proportion n'était que 0,7 pour 100.000.

Si l'on se rapporte maintenant à une comparaison avec le nombre d'hospitalisés, Stoles au Kénia, en 1925, arrive à une proportion de 3 cancers pour 1.000 sur 2.250 hospitalisés.

Fonville, de 1918 à 1929, au Congo Belge, signale sur 25.000 hospitalisés, 8 cas de cancer, soit 0,3 pour 1.000. En conclusion, on voit que ces chiffres sont très variables, mais qu'ils ont un point commun, leur tendance à augmenter au fur et à mesure que la documentation devient plus récente. Cependant, comme correctif à cette première estimation, il doit être tenu compte d'un élément extrêmement important, « l'âge moyen de la population ». Dans une étude récente sur la fréquence du cancer en France, nous avons donné la preuve que la connaissance de la répartition par âge de la population considérée est d'importance majeure, car les variations dans la composition de certains groupes d'âges, peuvent apporter des modifications

apparentes du taux qui ne correspondent pas à des modifications réelles ainsi que nous avons pu le démontrer en comparant les données de 1936 et de 1942.

Or, en A. O. F., il est certain que la population a un âge moyen nettement inférieur à celui de la population européenne ; les noirs meurent beaucoup plus tôt que les blancs. Il est très important de pouvoir chiffrer, de façon précise, cette notion qui paraît s'imposer. Dans les conditions actuelles, les connaissances démographiques sont trop incertaines et trop insuffisantes pour que cela ait pu être fait. Nous avons cependant pu recueillir quelques documents épars à l'aide desquels nous avons fait un essai sur le caractère approximatif et provisoire duquel nous devons insister. Le tableau ci-dessous donnera, sur quelques échantillons de population de 4 pays différents, une répartition probable pour 1946 (tableau VI).

Compte tenu de ces approximations, nous nous sommes reporté à la répartition des cancers par groupe d'âge comme en France au cours de 1946. Si l'on applique aux 3 groupes d'âges considérés ci-dessus les taux des mêmes groupes d'âges de la population de la métropole, on constate que pour la tranche de 0 à 14 ans, 121.950 habitants auraient correspondu à 1 cas de cancer.

Pour la tranche de 15 à 44 ans, 556.605 habitants auraient correspondu à 53 cancers.

Pour la tranche au-dessus de 45 ans, 211 cas de cancers seraient relevés parmi 104.180 habitants, soit 265 cas de cancers pour un total

TABLEAU VI

RÉPARTITION PROBABLE DE LA POPULATION ACTUELLE (1946)

AGE	NIGER	DAKAR	COTE D'IVOIRE	SOUDAN	TOTAL	P. 100
0 à 14 ans	19.450	23.200	26.000	53.300	121.950	15,7
15 à 44 ans	42.605	145.000	173.000	196.000	556.605	71,0
45 et au delà.	12.780	36.500	17.400	37.500	104.180	13,3
Ensemble	74.835	204.700	216.400	286.800	782.735	100,0

L'âge moyen de ces populations est approximativement de 30 ans, d'où une longévité inférieure de 33 p. 100 à celle des habitants de la métropole. En France, l'âge moyen, en 1936, est de 58 ans.

de 582.735 habitants, ce qui donne un taux de 34 cancers pour 100.000 habitants. Notons que les chiffres qui ont servi de base sont ceux de la mortalité, et bien qu'actuellement en A. O. F., le nombre de cas traités soit minime, il y a lieu de tenir compte du nombre des cas qui paraissent guéris.

Si donc, il était admis que la population noire de l'A. O. F. présente la même répartition du cancer par âge que la population blanche d'Europe, et si, par ailleurs, la correction, due au fait que cette population meurt beaucoup plus jeune, est appliquée, on devrait trouver un taux de 34 pour 100.000 habitants, alors que pour la même période, pour la même répartition, compte tenu de la répartition différente de la population, le taux est de 148 en France métropolitaine. On ne saurait donc trop insister sur l'importance de cette notion que nous n'avons pas encore vue signalée dans les études sur le cancer chez les noirs d'Afrique.

S'il faut tenir compte de cette première notion de l'âge, il nous semble cependant qu'il faille la corriger par une autre notion sur laquelle nous n'avons pas assez d'éléments pour pouvoir la chiffrer de façon précise. Il semble bien, si l'on se rapporte aux documents publiés plus haut, que l'âge moyen du cancer chez les noirs est nettement inférieur à l'âge moyen du cancer chez les blancs, ceci viendrait diminuer l'écart théorique qui apparaît entre le taux de la métropole et le taux de l'A. O. F. Pour en tenir compte, il est indispensable d'attendre un certain temps afin d'avoir un nombre de documents beaucoup plus important. Il est intéressant de noter, en passant, que cette différence entre les âges moyens du cancer dans ces 2 classifications, semble correspondre, en particulier, à la différence entre l'activité hormonale des individus. En effet, chez les femmes noires, les premières règles surviennent, presque toujours, avant l'âge de 10 ans, et la ménopause à 40 ans, il y a là un parallélisme entre l'activité des glandes endocrines et la répartition du cancer par âge qui ne nous étonne pas.

Les précisions apportées sur ces points particuliers par une documentation plus approfondie seront certainement du plus grand intérêt. Nous avons également souligné dans notre documentation, la fréquence anormale comparée de certaines localisations de cancer. La plus frappante est la fréquence des cancers primitifs du foie. Cette notion récente en A. O. F., les premiers documents précis ayant été apportés au début de 1946 (Bergeret, Geyer, Pales, Aretas, Delahousse) avait déjà été signalée dans les autres pays de l'Afrique Noire, et donné lieu à un certain nombre de travaux. Le Colonel Pales a récemment envisagé ce problème dans un très intéressant travail « Cancer et Race », paru à Dakar en 1946. Nous ne pouvons que préciser, avec lui, les quelques renseignements que l'on connaît actuellement.

Le caractère géographique le plus important semble être la situation intertropicale des individus considérés.

« Le cancer primitif du foie co-existe avec un état cirrhotique qui, selon toute vraisemblance, est le point de départ de la malignité. On connaît la fréquence des cirrhoses chez les noirs. Cirrhose dans

laquelle le paludisme avant tout, mais aussi la syphilis, l'alcoolisme, et peut-être le parasitisme intestinal, ont pu être évoqués. » Le seul fait qui persiste, et dont on a pu rendre compte dans l'énumération donnée plus haut, est la fréquence de l'élément histologique « cirrhose, son origine étant variable, et ses rapports avec le cancer encore inconnus, Pales insiste, à juste titre, sur les relations qui doivent exister entre les conditions de nutrition de ces individus », il est apparu que certaines cirrhoses étaient consécutives à des carences où le défaut des vitamines et des amino-acides (méthionine en particulier) tient une part prépondérante. C'est peut-être anticiper que de mettre en cause ces déficiences dans les cas particuliers du cancer primitif du foie, mais nous sommes ici au pays des carences et des déséquilibres alimentaires et il est permis de les évoquer. »

Les études qui se poursuivent dans ce sens, en particulier sous la direction de Pales, doivent nous apporter des éléments extrêmement intéressants pour résoudre ce problème.

Sur le plan clinique, les médecins d'A. O. F., habitués, maintenant, à voir souvent ce cancer, distinguent, en proportion relativement grande, les formes encéphaloïdes à évolution rapide en quelques semaines avec température se maintenant entre 38° et 38°5, le sub-ictère (bilirubinémie ne dépassant pas 6), la douleur, les nodosités, peuvent faire penser très souvent à un abcès. Ce diagnostic a dû être le plus fréquent jusqu'à ces temps derniers, ce qui explique peut-être l'accroissement apparent de la fréquence du cancer du foie, dû à un meilleur diagnostic et à la pratique plus fréquente des examens nécropsiques et des ponctions biopsiques.

La deuxième forme est l'adéno-cancer avec cirrhose d'évolution plus lente, apparaissant cliniquement après une longue période de latence que prouve l'histologie, et entraînant la mort en 3 ou 4 mois, à partir du premier symptôme perçu. L'ictère est à peu près constant, la bilirubinémie atteint 16, il existe de l'ascite, une fois sur 2. On a pu signaler une ascite hémorragique par l'ulcération d'une des nodosités cancéreuses. Il y a fréquemment des métastases pulmonaires. Il faut noter cette observation peu courante d'un enfant de 12 ans chez lequel le cancer primitif du foie fut découvert au cours d'une biopsie du col du fémur pour une fracture spontanée de celui-ci qui n'était qu'une métastase.

Comme élément comparatif, précisons que dans 197 cas de cancer du foie signalés, la documentation portait « métastase hépatique de cancer siégeant ailleurs » dans 8 cas.

Nous avons recherché, dans la littérature étrangère, quelle était la proportion du foie par rapport à l'ensemble des cancers. Rappelons qu'elle est, dans notre documentation, de 35 p. 100 si l'on regarde le tableau récapitulatif que nous publions (tableau VII), on constate

qu'il est signalé, dans la littérature étrangère, dans la proportion de 160 cas de cancers primitifs du foie, pour 897 cas de cancers, soit une proportion de 18 p. 100.

Il faut cependant remarquer que cette proportion semble avoir tendance à diminuer au fur et à mesure que le nombre des cancers dépistés est plus grand. Il est vraisemblable qu'il en sera de même en A. O. F., mais il n'en reste pas moins que le cancer primitif du foie constitue un fait très particulier sur lequel on n'aura jamais trop de documents pour en découvrir l'origine.

Dans une étude récente, Kennaway étudiant la fréquence comparée du cancer du foie chez le noir d'Amérique et chez celui de l'Afrique, montre qu'en Amérique noir et blanc ont la même très faible fréquence apportant ainsi un argument de plus en faveur du rôle du milieu de vie.

Une autre localisation est importante, celle du cancer de la peau. Il s'agit essentiellement de cancers survenant au niveau des membres inférieurs sur ces ulcères phagédéniques des jambes si fréquents chez les noirs. Là encore, il est important d'attendre que la documentation soit suffisamment étendue pour se faire une idée précise.

Il est cependant certain que le cancer de la face, le plus typique des cancers de la peau, est relativement rare chez les noirs par rapport à sa fréquence chez les blancs. Schrek, dans un travail paru en 1944, étudiant le cancer de la peau chez le noir d'Amérique, montre que si l'on sépare les cancers de régions exposées à la lumière, des cancers de la peau protégée, on constate les faits suivants : pour les régions protégées, blancs et noirs ont, en Amérique, des cancers de la peau avec une fréquence identique. Pour les régions exposées, le blanc présente 7 fois plus de cancers que le noir, ce dernier ayant la même fréquence que la peau soit exposée ou non.

En Afrique, cette notion n'est pas contredite bien que les régions non exposées chez l'indigène soient peu étendues.

Les cancers sur ulcères des jambes sont par contre relativement fréquents. On est frappé de retrouver, sur les pièces de biopsie pratiquées au niveau de ces ulcères de jambe, les mêmes signes d'irritation prolongée des tissus conjonctifs qui, dans le foie, entraîne la cirrhose au voisinage de laquelle se développera le cancer.

Une constatation similaire est faite par Schreck qui montre que le cancer cutané est plus fréquent après les blessures du temps de paix qu'après celles du temps de guerre. Ces dernières sont en effet traitées immédiatement alors que la blessure du temps de paix est souvent négligée, d'où la prolongation de l'irritation.

Dans nos cas, habituellement, le malade a eu un ulcère de jambe qui a pu cicatriser 2 ou 3 fois, et qui, à l'occasion d'un traumatisme minime, s'ulcère à nouveau et bourgeonne de façon telle que chez les médecins

AUTEUR	ORIGINE	PÉRIODE	SUR QUELS DOCUMENTS	45
Rapport annuel	Nairobi	1922	Rapport laboratoire	
— —	Nairobi	1923	— —	
— —	Nairobi	1924	— —	
Stones	Kenya	public. 1925	2.450 hospitalisés	
Rapport annuel	Kenya	1927	Rapport laboratoire	
— —	Kenya	1928	— —	
— —	Kenya	1929	— —	
Pirie	Afrique du Sud	(9 ans) 1922	Rapport laboratoire	
Mac Vivar	— —	public. 1925	10.000	29
Watkins Pitchford	— —	(en 4 ans) 1925		
Lister	— —	1926	Rapport annuel	
Lister	— —	1927	Autopsies (296 indi.)	
Beyers	Johannesburg	(6 ans) publ. 1927	18.000 bantous	
Lister	Afrique du Sud	1928	Autopsies (430 indi.)	
Fischer	Native hosp. goldm.	1922-1928	1 402 autopsies	
Berman	Hop. Johannesburg	1926-1933	41.920 malades	
Berman	Native hosp. goldm.	1926-1933	600.000 malades	
Rapport	Afrique du Sud	1934-1935	pour 6.000.000 hab.	
Rapport annuel	Tanganyika	public. 1927	Rapport laboratoire	
— —	Tanganyika	1929	124 ex. histo.	
Braitwhaite	Nigeria	public. 1923		
Connal	—	1924	ex. histo.	
Stewart	Nigeria Sud	1925		1
Connal	Nigeria	1926	256 autopsies	
—	Nigeria	1927		
Morrison	Nigeria	1927	Rapport annuel	
Batler	Lagos	1927		
Rapport annuel	Nigeria	1928		
— —	Kaduna	1928	88 ex. histo.	
Connal	Lagos	1928		1
—	Nigeria	1929	76 ex. histo.	
Rapport annuel	Lagos	1929		
— —	Kaduna	1929		
— —	Lagos	1930	265 autopsies	
(Smith Elmes)	(Nigeria)	(publ.1934, durée)		
Mouchet et Gérard	Congo belge	public. 1919	Mineurs jeunes	
— —	— —	1922-1926		
Fronville	— —	1918-1929	25.000 hospitalisés	
Rapport annuel	Gold Coast	4.24-4-25	249 ex. histo.	
— —	— —	4.25-4-26		3
— —	— —	4.26-4-27		
— —	— —	4.27-4-28	107 autopsies	
— —	— —	4.28-4-29		
— —	— —	4.29-4-30		
Heckenroth Bergonie	Dakar	1922	Sur 785 décès	1
Prentice	Nyanaland	public. 1923	Rapport laboratoire	
Deslignères	Transvaal	1-1905 à 6-1926	13.170	
Cazanove	Dakar	1921 à 1926	Hôpital indigène	
Adler	Sierra Leone	public. 1923	pour 6.000.000 hab.	
Dake, Mac Level	Ouganda	1930	Rapport laboratoire	
Piquepal	St-Louis (Sénégal)	1930		
Rapport annuel	Sierra Leone	1936	Rapport annuel	
Hennency	Ouganda	1937-1942	ex. histo.	

45	46 Sauf foie	46 Foie	47	48	49	50	51	52	53 Sauf m. i.	53 m. inf.	54	55	Epithélioma	Sarcome	Total des cancers
															5
															5
	1	1	1			1						8	11	6	17
													2	2	8
													5	21	26
													31	20	51
													30	21	51
29		36													
	19	22		15					6				97	30	127
															27
													11	2	13
													8	2	10
															106
															13
		9											11	2	13
		41													215
															270
		63													431
													5	5	10
															24
	2						1			1					4
1															25
	2				1	1						5			10
															9
													19	14	33
													3	3	6
	1	3										10	8	6	14
													21	13	34
1						2						1	2	1	
		1				4	2				2	15	10	15	25
													23	19	42
													12	5	17
													7	8	15
	5														
	(1)	(32)				(25)		(1)	(75)	(39)		(146)	(196)	(220)	(416)
		6			1	1		1				6	8	7	15
						3				3			21	12	33
															8
3	2						1						3	12	15
	1			2		3	2			1			12	12	24
													2	17	19
													4	12	16
													12	7	19
1													14	17	31
	3	1	1									2	6	2	8
		1		1		1	1		2						
									5	16			22	58	81
	2	10		1	1	1		1							18
		1				1	1			1			1		6
													10	14	24
		1							1	1		5			8
															42
															477

(Les nombres entre parenthèses ne doivent pas être totalisés avec les autres)

de plus en plus avertis, il fait l'objet d'une biopsie systématique qui affirme souvent le diagnostic de malignité.

Notons, ici encore, qu'il existe en Europe, de nombreux ulcères variqueux qui se cancérisent rarement, alors que les ulcères des noirs ont une tendance plus fréquente à la cancérisation, phénomène comparable à la fréquence de la cirrhose et à la rareté du cancer du foie chez les blancs, et à la fréquence du cancer sur cirrhose chez les noirs.

On a pu également se rendre compte par l'énumération histologique donnée plus haut de l'existence de cancers mélaniques, mais il y a trop peu de documents pour que l'on puisse se faire une idée précise de leur fréquence relative.

Notons également que le cancer de la plante du pied a été quelquefois signalé. Là encore, il peut y avoir une documentation intéressante à réunir, tenant compte du fait que le noir marche pied nu, mais il nous faudrait un plus grand nombre de cas pour en tirer un enseignement.

Une dernière notion sur laquelle on a insisté dans plusieurs pays et en France (J. M. Montpellier) c'est la fréquence relative des sarcomes dans la race noire. En étudiant les documents que nous avons réunis, il semble qu'il y ait un fait sur l'importance duquel il faut être très prudent avant de se prononcer, car, si dans notre documentation, les sarcomes représentent près de 15 p. 100 des cancers signalés cela ne constitue pas une proportion extraordinaire, d'autre part si l'on étudie sur le tableau VII la proportion respective des sarcomes et des tumeurs épithéliales signalées, dans diverses populations noires, on constate que les sarcomes atteignent une fréquence de 29 p. 100 et si l'on regarde de plus près on s'aperçoit que plus les statistiques sont récentes moins la fréquence relative du sarcome paraît grande, nous croyons donc qu'avant de conclure de façon précise à la fréquence anormale des sarcomes chez le noir, il faille attendre un certain temps afin d'avoir une documentation plus étendue ; en effet, les tumeurs conjonctives sont parmi celles qu'il est plus facile de dépister car toutes sont perceptibles cliniquement sans manœuvre spéciale à l'inverse des cancers profonds et des cancers digestifs dont vraisemblablement un grand nombre nous échappe du fait de la difficulté du diagnostic dans les conditions actuelles de l'exercice de la médecine en brousse. Tels sont donc à la fois les documents bruts et les commentaires qui nous ont paru devoir leur être adjoints et qui constituent un premier travail d'ensemble sur le cancer en A. O. F., point de départ grâce à la collaboration du Corps de Santé Colonial et de l'I. N. H., d'une documentation qui, nous l'espérons, sera riche en enseignements.

Nous tenons à remercier, tous spécialement, le médecin général Vaucel, directeur du Service de santé au ministère des Colonies, qui nous a permis ce voyage. Le médecin général Peltier, directeur du

Service de Santé de l'A. O. F., grâce auquel nous avons, partout, reçu un excellent accueil, et pu disposer de toute documentation possible. Le médecin-général Durieux, directeur de l'Institut Pasteur de Dakar qui, avec le médecin-colonel Jonchères, nous a donné la documentation histologique. Le médecin-colonel Pales, Chef de Mission de l'Institut Français d'Afrique Noire, qui nous a prêté sa très belle documentation bibliographique et aidé de ses conseils éclairés. Et, enfin, tous ceux du Corps de Santé de l'A. O. F., que nous avons approchés et qui nous ont beaucoup instruit.

BIBLIOGRAPHIE

Nous recommandons, tout d'abord, la bibliographie remarquable publiée par le Lieutenant-Colonel PALES à la suite de son article « Cancer et Race ». *Bulletin Médical de l'Afrique médicale française*, 3e année, **3**, fasc. 1, p. 73, ainsi que celle donnée dans l'ouvrage :

J.-M. et J. MONTPELLIER : « Le Cancer en France d'Outre-Mer ». Alger, 1947.
Nous y ajouterons les quelques références suivantes :

P. DENOIX et P. YUNG : Évolution de la mortalité par cancer en France de 1936 à 1943. *Recueil des Travaux de l'Institut National d'Hygiène, II*, vol. 1946.

KENNAWAY : Le cancer du foie chez les Noirs d'Afrique et d'Amérique. *Cancer Research*, **4**, 1944, p. 571-577.

La répartition du cancer par Races :

R. SCHRECK : *Cancer Research*, vol. 4, 1944.

R. SCHRECK : *Ann. of Surgery*, novembre 1944, **120**, p. 809-812.

R. SCHRECK : Carcinome cutané. Etude de 20 cas de race noire. From the tumor research, Unit, Veteran administration Hines, Illinois.

CHABEUF : Notes sur le cancer chez les indigènes du Sud-Cameroun. *Revue Sc. Med. Pharm. et Vet. de l'Afrique française libre*, octobre 1943, n° 4, p. 377-406.

Primary carcinoma of liver in Bantu races of South Africa Berman South Africa. *Journ. Med. Sc.*, juin 1940, **5**, p. 54-72 ; octobre 1940, **5**, p. 92-109 ; avril 1941, **6**, p. 11-26 ; novembre 1941, **6**, p. 145-156.

C. N. ANDRIOTAKIS et M.-J. CAMBYLAFKA : Sur un cas de cancer primitif du foie chez une fillette de 3 ans ½. *Presse Médicale*, 19 avril 1947, n° 23, p. 263.

Etude sur l'immunisation directe et croisée avec les sarcomes et les leucémies chez la poule

PAR

M. et P. GUÉRIN

Les sarcomes ou les leucémies de poules ont donné lieu à quelques recherches sporadiques sur les faits d'immunité au cours de réinoculation. C'est ainsi que la résistance à une nouvelle inoculation d'un sarcome chez la poule, dont la tumeur avait régressé, avait été signalée dès 1914 par Rous et Murphy. Le même fait fut observé par Andervont (1927) avec un sarcome, qui avait été obtenu par Carrel utilisant l'indol chez la poule. La spécificité de cette immunisation fut démontrée chez le canard, sur lequel la greffe du myxosarcome de Fujinami réussit, si l'animal a résorbé un sarcome de Rous, mais échoue, si la tumeur qui a régressé était le myxosarcome lui-même (Purdy). Enfin Besredka et Gross en 1938 ont montré qu'en utilisant la voie cutanée il était possible de provoquer un développement transitoire du sarcome de Rous et d'immuniser ainsi la poule contre lui.

Ces notions ont été étendues aux processus leucémiques des oiseaux (Furth, Oberling et Guérin) ; quelques tentatives d'immunité croisée avec le sarcome de Rous sur des poulets résistants à la leucose ont même été faites par Furth avec Breedis. Dans ces dernières années avec la tumeur lymphoïde d'Olson, Burmester et Pricket ont montré que la régression de cette nouvelle tumeur transplantable provoquait une immunité solide pouvant persister plus de six mois.

Mais il n'existe pas d'étude d'ensemble sur les phénomènes de résistance constatés au cours de réinoculations directes avec les mêmes tumeurs ou de réinoculations croisées avec d'autres variétés. Aussi nous croyons intéressant d'apporter les observations que nous avons faites à ce point de vue au cours de nos recherches expérimentales.

Nous avons utilisé deux sarcomes, d'un type analogue à celui de Rous, isolés tous les deux à l'Institut du Cancer : l'un T. 89 a été greffé avec succès aisément, sauf chez 13,5 p. 100 $\left(\frac{14}{103}\right)$* des poulets qui se sont montrés résistants, au cours de 40 passages ; l'autre T. 25 se trans-

* Les chiffres entre parenthèse indiquent le rapport du nombre d'animaux résistants au nombre total de poules inoculées.

mettait encore plus facilement, puisqu'il n'y avait que 8 p. 100 $\left(\frac{21}{276}\right)$ d'animaux résistants sur 108 passages. Nous avons aussi expérimenté avec 3 leucémies de type érythroblastique. L'une est la leucémie OG, que nous entretenons à l'Institut du Cancer et dont l'inoculation sur 300 passages nous a donné seulement 5,85 p. 100 $\left(\frac{36}{615}\right)$ de poulets résistants après inoculation intraveineuse. Les deux autres leucémies sont des souches étrangères : avec celle d'Engelbreth-Holm les inoculations ont été négatives au cours de 31 passages dans un pourcentage de 14 p. 100 $\left(\frac{11}{76}\right)$ tandis qu'avec la souche I de Furth elles ont échoué dans un pourcentage bien plus élevé de 63 p. 100 $\left(\frac{76}{120}\right)$ au cours de 13 passages.

A. — Phénomènes d'immunité directe

1° *Avec les sarcomes.* — Pour étudier les phénomènes d'immunité directe nous avons regreffé les animaux qui avaient résisté à une première inoculation.

Avec le sarcome T. 89 à la première regreffe le pourcentage d'insuccès s'élève à 38 p. 100 $\left(\frac{5}{13}\right)$, alors que les animaux témoins résistent seulement dans un pourcentage de 10 p. 100 $\left(\frac{1}{10}\right)$; le pourcentage s'accentue encore à la deuxième et troisième regreffe atteignant 50 p. 100 $\left(\frac{3}{6}\right)$ et un poulet regreffé pour la quatrième fois reste négatif. De même avec le sarcome T. 25, où les animaux témoins résistent dans un pourcentage voisin de 9 p. 100 $\left(\frac{1}{11}\right)$, le pourcentage des cas négatifs augmente avec le nombre de réinoculations : à la première regreffe, il est de 25 p. 100 $\left(\frac{14}{55}\right)$; à la seconde 55,5 p. 100 $\left(\frac{5}{9}\right)$ et à la troisième et quatrième regreffe il atteint 100 p. 100 $\left(\frac{3}{3}\right)$.

Il paraît donc évident qu'au cours des réinoculations avec le sarcome des poules se développe une certaine résistance à la greffe qui finit par devenir absolue.

2° *Avec les leucémies.* — Avec les leucémies de la poule nous avons observé des faits absolument comparables.

Les résultats obtenus avec notre souche de leucémie OG tendent à prouver que l'immunisation active des animaux est sous la dépendance de deux facteurs : d'une part la répétition des inoculations et d'autre

part l'intensité même de la virulence (Roussy, G. et Guérin, M. et P.).

Or nous avons pu vérifier ces mêmes faits d'immunité dans les souches de leucémies étrangères que nous avons utilisées.

C'est ainsi qu'avec la souche I de Furth nous avons réinoculé 65 poulets, qui ont donné des leucémies chez 3 seulement soit 5 p. 100 des cas alors que chez les témoins on en voyait 1 sur 9 soit 11 p. 100 des cas. Toutefois la faible virulence de cette leucémie qui donne 63 p. 100 d'échecs dans nos séries expérimentales ne permet pas de conclusions très sûre. Par contre la souche d'Engelbreth-Holm, qui était aussi active que la nôtre, puisque le pourcentage d'animaux résistants n'est que 14 p. 100, nous a montré des faits d'immunité analogues. Selon la virulence de la première inoculation on a constaté : pour une virulence faible ou nulle aucun animal immunisé sur 18 poulets, pour une virulence moyenne 3 immunisés sur 7 et pour une virulence forte 2 poulets immunisés sur 3, le dernier ayant succombé à une leucémie à forme rémittente de trois mois d'évolution

B — Phénomènes d'immunité croisée

1° *Entre leucémies.* — Avec notre souche nous avons réinoculé des animaux qui avaient été antérieurement inoculés avec les souches d'Engelbreth-Holm (E. H.) et de Furth (F.).

Ainsi sur 9 poulets inoculés avec la souche E. H, 6 résistèrent après réinjection avec du sang leucémique de notre souche alors qu'aucun témoin ne résista sur 5 animaux.

Sur 36 poulets de la série F réinoculés avec le virus OG on observa 23 animaux résistants.

Inversement nous avons réinoculé avec la souche très active d'Engelbreth-Holm 7 animaux résistants à notre souche OG mais, sauf 1, tous succombèrent comme les 5 témoins.

Alors que nous avons constaté une immunisation assez nette contre le virus de notre souche par inoculation antérieure avec le virus E. H ou F. il semble que l'immunisation contre le virus E. H par inoculation antérieure avec notre virus OG soit très légère.

2° *Entre leucémie et tumeur.* — Nous nous sommes demandés si l'inoculation antérieure avec des virus de tumeurs diverses créait une certaine immunité contre la leucémie ou inversement si l'inoculation antérieure, avec notre virus leucémique, ne provoquait pas une certaine résistance à l'inoculation avec des sarcomes.

Pour cela dans un premier groupe de recherches nous avons injecté avec la leucémie de notre souche un certain nombre de poulets greffés antérieurement avec des tumeurs diverses (lymphosarcome ou tumeur

ovarienne). Or sur 23 poulets inoculés on a obtenu 13 leucémies seulement alors qu'on observe 8 leucémies sur 9 poulets témoins : ce fait indique donc une certaine immunité.

Dans un second groupe de recherches nous avons au contraire utilisé des poulets injectés antérieurement avec notre leucémie et nous les avons inoculés avec deux types de sarcome, soit un sarcome leucémique dérivé de notre souche OG soit avec le sarcome T. 25.

Nous avons publié (Oberling, Ch. et Guérin, M.), nos premiers résultats obtenus en greffant des poulets immunisés avec des *sarcomes leucémiques*. Dans l'ensemble, sur 15 animaux immunisés nous n'avons observé ni leucémie ni sarcome, alors que chez les témoins existaient 14 leucémies, dont 10 avec sarcomes, sur 16 animaux.

Dans une nouvelle série nous n'avons obtenu sur 26 animaux immunisés aucun sarcome et 1 seul cas de leucémie d'ailleurs douteux ; chez les témoins sur 8 animaux on avait constaté 4 leucémies, dont 1 avec sarcome.

Ainsi les poulets immunisés avec la leucémie de notre souche sont résistants au développement du sarcome leucémique de même origine.

Avec le *sarcome non leucémique T. 25*, les résultats ont révélé une certaine résistance des animaux immunisés par la leucémie, moins marquée toutefois que celle constatée vis-à-vis du sarcome leucémique. Cette résistance s'observe déjà avec la tumeur fraîche, donc contre les cellules vivantes puisqu'avec la tumeur fraîche, comme nous l'avons indiqué dans notre publication antérieure sur 8 poulets immunisés 2 ont résisté, alors que les 2 témoins ont succombé à la tumeur. Cette immunité devient encore plus évidente en utilisant le virus isolé sous forme de tumeur desséchée dans le vide et conservée à la glacière de deux à cinq semaines. C'est ainsi que sur 17 poulets immunisés contre la leucémie 16 restent négatifs, alors qu'il y en a 2 seulement sur 7 témoins.

L'ensemble de ces faits prouve donc qu'une certaine immunisation se constitue chez les poulets après la greffe d'un sarcome transplantable ou l'inoculation d'une leucémie et qu'elle se renforce au cours des greffes ou des inoculations répétées. C'est surtout une résistance directe qui se manifeste contre la tumeur intéressée ; mais par des inoculations croisées entre diverses leucémies ou entre leucémie et tumeur il est possible de constater aussi une certaine résistance. En ce qui concerne la leucémie, l'immunisation contre les sarcomes devient absolue quand il s'agit d'un sarcome leucémique de même origine (*).

(*Institut du Cancer*).

* Ce travail a été effectué avec l'aide du Lady Tata Memorial Trust.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERVONT (H. B.). — On immunity of fowls against the Carrel indol. tumour. *Am. J. Hyg.*, 1927, **7**, 786-790.

BESREDKA (A.) et GROSS (L.). — Du rôle de la peau dans le sarcome de la poule au point de vue de la réceptivité et de l'immunité. *Ann. Inst. Pasteur*, 1938, **60**, 465-476.

BURMESTER (B. R.) and PRICKETT (C. O.). — Immunity reactions obtained with a transmissible fowl tumor (OLSON). *Cancer Research*, 1944, **4**, 364-366.

FURTH (J.). — Immunity phenomena in transmissible leucosis of fowls. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, juin 1932, **29**, n° 9, 1236.

FURTH (J.). — The relation of leukosis to sarcoma of chickens. II. Mixed osteochondrosarcoma and lymphomatosis of chickens (Strain 12). *J. of Exper. Med.*, janvier 1936, **63**, n° 1, 128-144.

FURTH (J.) and BREEDIS. — Lymphomatosis, myelomatosis and endothelioma of chickens caused by a filterable agent. I Transmission experiments. *J. of Exp. Med.*, 1er septembre 1933, **58**, n° 3, 243-275.

OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — La leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules. *Bull du Cancer*, 1934, **23**, n° 1, 38-81.

OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — Greffes de tumeurs leucémiques à des poules immunisées contre la leucémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 227.

OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — Recherches sur l'immunisation par inoculation intra-cutanée du virus leucémique de la poule. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, 1061.

PURDY (W. J.). — The Fujinami myxosarcoma in ducks : resistance to reinfection. *Brit. J. of Exp. Path.*, 1933, **14**, n° 5, 297-302.

ROUS (P.) and MURPHY (J. B.). — On immunity to transplantable chicken tumors. *J. Exp. Med.*, 1914, **20**, 419.

ROUSSY (G.) et GUÉRIN (M. et P.). — L'immunisation active contre la leucémie des poules. Premiers résultats. *Presse médicale*, 27 novembre 1943, **44**, 645.

Cancer du col et grossesse [1].

PAR

Michel BLANC

FRÉQUENCE DE L'ASSOCIATION : CANCER DU COL ET GROSSESSE

Tous les auteurs qui ont abordé cette étude ont donné des chiffres différents en ce qui concerne le pourcentage des épithéliomas du col chez les femmes enceintes : néanmoins, tous sont d'accord pour signaler la rareté de cette association. Ceci est dû en partie au fait qu'à l'âge auquel le cancer du col est le plus fréquent la grossesse l'est beaucoup moins, et inversement qu'on voit peu de cancers à l'âge où il y a le plus de grossesse.

Strauss, dans son travail, a trouvé que 66 p. 100 de ses malades se trouvaient dans leur quatrième décade.

Dans un travail de Tagliaferro, le pourcentage des épithéliomas du col chez la femme enceinte était évalué à 0,038 p. 100. Il s'agissait là de chiffres provenant de plusieurs cliniques.

Voici encore quelques chiffres : Larwey, 0,06 p. 100 ; Williamps : 0,056 p. 100 ; Peham et Anreich : 0,0302 p. 100 ; De Lee : 0,005 p. 100; Domforth : 0,0144 p. 100 ; Mundell : 0,066 p. 100 ; Gross : 0,053 p. 100 ; Stöckl : 0,044 p. 100 ; Biro : 0,047 p. 100 ; Houch : 0,016 p. 100.

RAPPORTS DE LA GROSSESSE ET DU CANCER

Ceci pose la question de la pré-existence de l'un des deux états : en présence d'un cas donné, le cancer existait-il avant la fécondation, au moment de la fécondation, ou lui est-il postérieur ? Sur ce point, presque toutes les opinions ont été émises.

Se basant sur des raisons beaucoup plus théoriques que tirées de l'expérience, un certain nombre d'auteurs plaident en faveur de l'antériorité de la grossesse ; Mauriceau, par exemple, pensait que la présence de larges cratères nécrotiques cancéreux ou l'obstruction

(1) Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Radiologie de la Faculté de Médecine de Paris.

du canal cervical par des masses tumorales rendent la grossesse impossible. Wertheim, de son côté, suggère que les changements chimiques dans les sécrétions cervicales peuvent rendre la fécondation beaucoup moins probable.

Il semble cependant que la grande majorité des cancers découverts sur des utérus gravides étaient présents avant le début de la grossesse. Seules des biopsies effectuées avant la grossesse, pourraient entraîner la certitude. Mais on en conçoit l'impossibilité.

Du reste, l'opinion qu'on se fait dans chaque cas repose, en grande partie, sur l'extension de la tumeur et le degré d'avancement de la grossesse. Par exemple une petite érosion sur une des lèvres du col, découverte dans les derniers mois, peut être, sans grand risque d'erreur, affirmée comme étant apparue après la conception. D'un autre côté, une tumeur envahissant les paramètres et le col dans les premiers mois de la grossesse, a de fortes chances d'avoir été présente avant la fécondation.

INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LE CANCER DU COL

Vouloir juger de l'âge d'un cancer par son extension amène à ressusciter une discussion déjà vieille et qui est celle de l'influence de la grossesse sur le cancer.

Nous nous bornerons ici à exposer les opinions d'auteurs différents qui ont étudié cette question, nous réservant d'exposer la nôtre ultérieurement. Au sujet de l'influence exercée par la gestation sur l'évolution du cancer du col, toutes les opinions ont été émises.

On connaît l'expérience classique de Zweifel qui marquait la limite du néoplasme du col avec un thread et le retrouvait 6 centimètres plus loin quinze jours après. Ewing disait : « La grossesse a une influence défavorable sur le cours de la plupart des cancers utérins, pas toujours apparents. »

Bar et Audebert considéraient également que les épithéliomas du col étaient toujours aggravés par l'état de gestation.

A côté des partisans du dogme de l'influence nocive de la grossesse sur le cancer, il y a ceux de l'influence favorable : Montgommery, Guérin, Sieboldt, Warniem, Vitonza, Siredey disent avoir vu le processus néoplasique marquer un temps d'arrêt, ou même régresser.

Peller, Edelberg, Galant, Mundell, etc..., après avoir démontré que le nombre des cancers du col survenant durant la grossesse était relativement nettement moins grand que le nombre des cancers du col survenant au même âge chez les non-gravides, concluait que la grossesse non seulement augmente la résistance au cancer, mais recule l'âge moyen de sa survenance et retarde ses progrès.

On trouve aussi des partisans, parmi lesquels Wertheim, du manque de retentissement de l'état de gestation sur l'évolution du cancer.

Schilling, Weibel, Shumann, Condamin, Voron, Von Franqui, Vignes, Cucuing, Guilhem, sans abonder fermement dans ce sens, concèdent que la grossesse ne hâte pas nécessairement la croissance d'un cancer du col, mais peut la favoriser à cause des conditions nouvelles créées par l'afflux de sang et de lymphe.

De plus, il est difficile de dire l'importance du facteur « âge » dans la résistance au cancer. La jeunesse semble être un facteur défavorable. Il est raisonnable d'admettre que chez les femmes enceintes jeunes, le cancer prend une allure rapide, non pas nécessairement à cause de la grossesse, mais à cause des conditions particulières de son développement chez les femmes jeunes. Emge pense qu'en prenant toutes ces raisons en considération, la probabilité suggère que la grande malignité du cancer de la femme enceinte jeune ne dépend pas fatalement de la grossesse, mais d'un autre facteur biologique. Quoique l'accroissement local de l'afflux sanguin et lymphatique dû à la grossesse offre un terrain plus fertile à l'invasion néoplasique, il favorise aussi l'opérabilité, donc la curabilité.

Par contre une certaine unanimité semble s'être faite sur l'influence nocive de l'accouchement et du *post-partum* ou *abortum* à l'égard du cancer. Il paraît très plausible que le traumatisme créé par le travail, la progression de la tête qui dilacère les tissus envahis, ouvrant les vaisseaux lymphatiques et sanguins et lançant dans la circulation des cellules néoplasiques, prédisposent à la flambée du néoplasme ou à l'apparition de métastases, sans parler d'infection, d'hémorragie ou de thrombose.

En attendant de pouvoir, après l'étude d'ensemble de nos cas, nous faire une opinion, nous sommes bien prêts de faire nôtre la manière de voir de Lacomme et Pallud, qui disaient : « Il semble bien difficile de faire un choix parmi ces jugements divers. Cependant, *a priori*, on peut bien se demander s'il est possible qu'il existe un test permettant de parler d'arrêt d'évolution, ou d'aggravation, dans une maladie dont la marche est normalement loin d'être régulière et dont la gravité est toujours si grande. Comment parler avec certitude d'évolution arrêtée ou précipitée par la gestation, lorsqu'on sait que la progression du cancer est irrégulière et comment parler avec certitude d'aggravation alors qu'on sait que, laissé à lui-même, le cancer conduit toujours à la mort ».

« Peut-être devrait-on poser la question autrement. Ce qu'il importerait en effet ce serait de savoir si la guérison du cancer de la femme enceinte est plus rarement obtenue qu'en dehors de la gestation. »

DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC

I. Diagnostic clinique. — Il est des cas où le diagnostic de néoplasme du col, coexistant avec une grossesse, ne présente aucune difficulté; par exemple, lorsque chez une femme enceinte de cinq mois ou plus, qui saigne, le toucher vaginal révèle une masse bourgeonnante et hémorragique, ou bien une infiltration étendue.

La gravité du pronostic et l'inefficacité de la thérapeutique sont la plupart du temps proportionnelles à l'évidence et à la facilité du diagnostic.

Les symptômes du cancer du col chez la femme enceinte sont les mêmes que chez la femme non gravide ; ils se résument à des écoulements leucorrhéiques et à des pertes plus ou moins sanglantes.

Maino et Mussey, dans un travail sur les 26 cas traités à la Clinique Mayo, ont établi que les hémorragies furent le symptôme le plus fréquent, et le « signal-symptôme » dans 90 p. 100 des cas.

Il existe des cancers silencieux, ne saignant pas, ne provoquant pas de pertes, arrivant au degré IV avant qu'on n'ait pu les découvrir ; mais ceci est exceptionnel.

D'autre part, Nielsen, avec Schweizer et Sommer ont mis en relief que le pourcentage des cas opérables était plus important pendant la première moitié de la grossesse, parce que les symptômes dans ces cas apparaissaient plus tôt. Peut-être est-ce dû, pensent-ils, au fait que la succulence des tissus pendant la dernière partie de la grossesse permet au cancer de s'infiltrer sous la muqueuse et de ne faire effraction dans celle-ci que plus tardivement...

De toute façon, il faut le dire, le diagnostic du cancer du col au début de la grossesse présente d'énormes difficultés.

a) *Risques de méconnaître la néoplasie.* — Ce qui fait la difficulté du diagnostic du cancer du col chez la femme enceinte tient d'abord à l'intrication de deux états dont la coexistence est assez rare pour qu'on n'y pense pas : c'est un diagnostic d'exception.

De plus, ces deux états déterminent l'apparition de symptômes opposés: la grossesse est cause d'aménorrhée, le cancer de métrorragies ; la grossesse ramollit le col, le cancer le rend rigide ; si bien qu'un interrogatoire minutieux doit être suivi d'un examen approfondi pour faire la part de chaque état.

Enfin, la question ne se pose pas de la même façon suivant le stade de la grossesse. Aussi pouvons-nous envisager plusieurs hypothèses :

1° La femme ne se sait pas enceinte, est au début de la grossesse, et saigne d'une façon irréguljère. Le médecin fait le diagnostic de cancer mais l'état de gravidité, peu avancé, lui échappe.

2° La femme se sait enceinte et saigne :

a) Pendant la première moitié de la grossesse, le diagnostic de probabilité est une menace de fausse-couche;

b) Pendant la deuxième moitié de la grossesse, on pense tout naturellement à un placenta *praevia*.

3° Enfin le cancer ne donne aucun signe, ce qui est exceptionnel.

Dans le premier cas, la méconnaissance de la grossesse à son début est difficilement évitable et le traitement sera institué comme pour une non gravide.

Dans le deuxième cas, pendant la première moitié de la grossesse, le danger réside en ce que le médecin, voulant éviter tout traumatisme chez une femme qu'il pense être sous la menace d'un avortement, ne pratique pas de toucher vaginal. La malade est mise au lit. Mais en cas de fausse-couche, ou bien tout rentre dans l'ordre, ou bien il y a expulsion d'un œuf : de plus des crampes utérines se font sentir. Au contraire, le saignement dû au néoplasme ne s'arrête pas ou peu par le repos, n'est pas douloureux, est irrégulier et progressif en quantité. Donc, tout saignement apparaissant au début d'une grossesse et qui, malgré le repos au lit, persiste plus d'une semaine, doit faire penser à un néoplasme.

Dans la deuxième moitié de la grossesse, l'hémorragie fait suspecter surtout un placenta *praevia*. Ici le toucher s'impose, et doit faire poser le diagnostic. Nous ne parlerons pas de ces observations rarissimes citées par Wilson, Floel, Hofmeyer, de femmes qui avaient à la fois un placenta *praevia* et un épithélioma.

Le toucher vaginal et le palper bi-manuel doivent donc être systématiquement pratiqués : ils montreront les anomalies du col et l'augmentation de volume de l'utérus gravide. Une petite zone cancéreuse tranchera parfois si nettement par sa dureté sur la souplesse générale d'un col atteint par le ramollissement gravidique que l'idée d'une lésion maligne se posera d'emblée.

Par contre, une infiltration totale du col au début de la grossesse pourra masquer complètement les signes de modifications du col dus à la gravidité (observation de Bardon et Mahon).

Enfin, une érosion ou une coulée néoplasique à leur début, pourront être noyées dans l'inhibition générale des tissus et passer inaperçues.

b) *Il n'y a pas de cancer.*

Inversement, on pourra commettre l'erreur de poser un diagnostic de cancer qui n'existe pas.

En dehors de la grossesse, ce sont les néoplasmes du col endocervicaux qui peuvent, faute de symptômes évidents et d'altérations locales précises, être méconnus pendant un certain temps. Pendant la grossesse, au contraire, ce sont les changements d'intensité de la cir-

culation au niveau du col qui peuvent donner à une érosion banale l'aspect d'un néoplasme. L'interprétation des lésions du col, pendant la grossesse et à son terme peut donc présenter des difficultés qui, en dehors de la puerpéralité, n'entrent pas en ligne de compte. Il n'est pas rare de voir des lésions de cervicite ou des zones de réaction déciduale qui sont friables et saignent facilement au toucher.

Macroscopiquement, de telles lésions ne peuvent être différenciées d'un cancer. Barnes a particulièrement insisté sur le fait que, sous l'influence de l'hyperhémie gravidique et de l'hyperplasie des tissus pelviens, des lésions inflammatoires banales, de cervicite le plus souvent chronique, ou bien des lésions spécifiques, syphilitiques ou tuberculeuses, peuvent effectuer un aspect végétant, être le siège d'exulcérations saignant facilement, bref revêtir une allure maligne assez caractérisée pour tromper le clinicien. On trouve d'ailleurs dans la littérature plusieurs observations de Wertheim pratiquées sur des utérus dont le col, à la biopsie post-opératoire, se révélait être atteint de lésions banales (Burnam, Wilson).

C'est pourquoi le cancer au début, limité au museau de tanche, ne peut être affirmé avec certitude, surtout pendant la grossesse, que sur examen microscopique. La biopsie s'impose, car d'une part des lésions banales peuvent, pendant la gestation, prendre figure de cancer et vice-versa, de petites formations bien circonscrites, d'apparence absolument bénigne, sont en réalité des épithéliomas.

Enfin, pour les malades qui ne présentent aucun symptôme d'alarme, la pratique d'examens systématiques au cours de la grossesse, et pendant les suites de couches représente pour ainsi dire leur planche de salut. Plusieurs des cas que nous rapportons doivent la découverte de leur lésion, et parfois leur guérison, à un toucher vaginal ou une inspection au spéculum pratiquée lors d'un examen systématique.

II. Diagnostic histologique. — La biopsie est indispensable, et parfois, on pourrait dire « le véritable signe du cancer, c'est la biopsie ».

La biopsie sur un cancer du col pendant la grossesse présente-t-elle des dangers? Cela est certain, mais ces dangers ne sont guère plus grands que chez la femme non gravide, à condition que la biopsie porte sur le museau de tanche. Mais dès que l'on pratique une biopsie intracervicale on court le risque de provoquer un avortement. Malheureusement, la biopsie sur la muqueuse externe du col est souvent insuffisante, car, très fréquemment le point de départ du néoplasme est endocervical. En se contentant de la première, on risque de passer à côté du diagnostic.

La grosse majorité des cas que nous avons réunis a été étayée sur des biopsies et ces prélèvements ont été absolument inoffensifs.

Si la biopsie doit être pratiquée, si elle est inoffensive, apporte-t-elle

toujours une certitude? Ou plutôt la lecture en est-elle toujours évidente? Dans la plus grande majorité des cas, oui, mais deux auteurs : Addessi, en Italie, et Hofbauer, aux Etats-Unis, ont particulièrement étudié l'histologie du col utérin pendant la grossesse, même en dehors de la présence de néoplasmes.

Au cours de la gestation, les éléments glandulaires et épithéliaux du col prolifèrent. La couche unique de cellules cylindriques, avec noyaux à la base, qui forme l'épithélium normal, devient stratifiée, c'est-à-dire qu'il se forme plusieurs assises de cellules et que les noyaux ne se trouvent plus dans la partie banale de la cellule. L'épithélium glandulaire pénètre le stroma, formant un tissu lâche, comme spongieux; des vacuoles et des sinus apparaissent dans la muqueuse entre les couches de cellules cylindriques. Les cellules basales peuvent montrer d'actives mitoses et la basale devenir indistincte. Il se produit une prolifération de cellules appelées « sub-épithéliales », qui peuvent refouler et même remplacer complètement l'épithélium cylindrique. Ces nouvelles figures ressemblent à un épithélium stratifié.

Ces changements cellulaires sont au maximum dans la partie centrale et basse du col au troisième mois, alors que la partie supérieure ne subit ces changements que plus tard.

Les modifications hyperplasiques dans l'épithélium pavimenteux de la portion vaginale du col, ont été décrites par Lewey comme se produisant parallèlement avec les changements dépeints pour l'épithélium cylindrique. Cette hyperplasie de l'épithélium pavimenteux peut être prise pour un épithélioma. Mais des traits définis la distinguent du cancer.

En premier lieu, il y a un léger polymorphisme dans la taille et le type des cellules. Ce qui est plus important, les mitoses sont régulières et la basale est toujours discernable par des méthodes appropriées. Il est bon de se rappeler que, dans la muqueuse cervicale normale, la basale est une construction très délicate, dont la mise en évidence dans les préparations microscopiques demande une technique spéciale.

Des erreurs de diagnostic sur l'examen de biopsies prélevées sur des cols de femmes enceintes peuvent se produire si l'histologiste n'a pas, présents dans la tête, les phénomènes cités plus haut.

En résumé, la découverte du complexe clinique : cancer du col et grossesse, présente de multiples difficultés : soit, parce que la femme ne présente aucun symptôme, soit, parce que la femme qui ne se sait pas enceinte saigne, croit à un trouble menstruel et ne consulte pas ; soit, parce que le médecin pense plutôt à une fausse-couche ou à un placenta *praevia*.

Tous les moyens doivent être utilisés pour arriver au diagnostic : interrogatoire minutieux, examen au spéculum, toucher vaginal,

biopsie, Ascheim Zondek ; chacun est faillible, mais l'ensemble ne peut tromper.

Enfin le clinicien doit toujours penser que toute perte de sang dont il ne peut faire la preuve pendant la grossesse, peut être le premier symptôme d'un cancer.

TRAITEMENT

Procédés chirurgicaux. — Ces méthodes se proposent deux objets : résoudre le problème obstétrical et le problème vital, c'est-à-dire éviter la dystocie créée par le cancer du col, et par ailleurs assurer, si possible, la guérison du cancer.

Le problème obstétrical, du point de vue parturitif est résolu actuellement et tous les auteurs sont unanimes à rejeter l'accouchement naturel qui peut amener soit une déchirure du col et du segment inférieur avec hémorragies mortelles, soit une infection rapide de l'œuf, soit un ensemencement, point de départ d'une carcinomatose aiguë généralisée.

La césarienne de Porro, abandonnée en France, était encore très prônée dans les publications américaines en date de 1945. C'est une opération rapide, peu choquante, n'intéressant que les tissus sains, prévenant la rétention des lochies derrière un col non perméable, mettant presque à coup sûr à l'abri de l'infection post-opératoire à point de départ cervical, et elle est toujours possible.

A côté de ces opérations qui ne sont pas radicales, il y a le groupe des interventions dirigées directement contre le cancer, dont elles visent à faire l'exérèse.

L'hystérectomie vaginale type Schauta est pratiquement abandonnée.

L'opération la plus indiquée lorsqu'elle est possible, est l'hystérectomie abdominale élargie, type Wertheim.

En résumé, nous disposons de trois groupes d'opérations :

1° D'ordre obstétrical (césarienne à partir du 7e mois).

2° Dirigée contre le cancer (hystérectomie totale, Wertheim).

3° Destinée à éviter les risques d'infection (hystérectomie subtotale), sans toucher au col néoplasique.

Le groupe I peut d'ailleurs se combiner avec chacun des deux autres.

Soulignons que, de l'avis de la plupart des chirurgiens, la grossesse, loin de compliquer l'intervention, semble la faciliter. La dissection est rendue en effet plus aisée par l'imbibition gravidique, l'élongation du vagin, la plasticité des tissus, la facilité du décollement péritonéal et du clivage des plans celluleux du bassin (J.-L. Faure).

La principale critique adressée aux méthodes chirurgicales découle essentiellement des difficultés d'appréciation de l'opérabilité, appréciation qui, déjà difficile en dehors de la gestation, est rendue plus délicate par les modifications locales en rapport avec l'état de grossesse.

En dehors de la gestation, le meilleur test d'opérabilité d'un cancer du col est la conservation de la mobilité de l'organe. Que devient cette mobilité au cours de la gestation ?

L'imbibition gravidique portant sur les différents ligaments, sur les paramètres, aussi bien que sur l'utérus lui-même, augmente normalement la mobilité. Le ramollissement de la région isthmique est tel que le corps utérin peut être mobilisable alors que le col est déjà presque complètement fixé. Nous avons dit plus haut que les caractères de la lésion même sont changés, que si on trouve le noyau d'induration grâce au contraste avec le reste du col, il pourra paraître plus superficiel, plus facile à délimiter, plus localisé qu'il ne l'est en réalité.

L'appréciation du degré d'extension du néoplasme est importante à connaître.

L'extension vers le vagin, le rectum et la vessie sera facile à reconnaître par le toucher vaginal, rectal, et au besoin la cystoscopie. L'appréciation de l'extension vers les paramètres est bien plus malaisée. Les ligaments ramollis peuvent permettre la mobilisation d'un utérus qui, en dehors de la grossesse, aurait paru fixé.

Par conséquent, le toucher d'un cancer au cours de la grossesse donne l'impression d'un cancer plus mobile qu'il ne l'est en réalité. Si on décide de faire une hystérectomie, on court le risque de passer dans une zone infiltrée des paramètres méconnue à cause de l'imbibition gravidique.

L'intervention découvrira des propagations que la grossesse avait fait juger bien moins étendues.

On peut donc proposer comme règle d'opérabilité, sans tenir compte du produit de conception, que les cancers qui apparaissent cliniquement limités au col, stade I de Genève, sont seuls justiciables de l'opération pendant la grossesse. Et, par opération, nous voulons dire l'hystérectomie totale ou le Wertheim, car l'hystérectomie subtotale, d'après Mme Laborde, est dangereuse du point de vue de l'évolution du cancer et aussi contre-indiquée, que dans tout cancer du col non associé à une grossesse. En effet, le point de départ d'un épithélioma du col est endo-cervical dans la majorité des cas, et si l'extension se fait vers l'isthme le chirurgien risque en pratiquant une subtotale de passer en plein tissu néoplasique.

EMPLOI DES RADIATIONS POUR L'ENFANT. SES DANGERS. — Les partisans du traitement chirurgical font un de leurs plus précieux arguments du danger des radiations, en ce qui concerne la venue au

monde d'un être diminué qu'on a désigné sous l'épithète de : « enfant des rayons ».

Qu'est-ce donc que « l'enfant des rayons ? » Est-il la rançon inéluctable du traitement de la mère par les radiations ?

Nous rappellerons, pour mémoire, afin de ne pas sortir de notre sujet, que depuis longtemps déjà les travaux des biologistes, ont mis en évidence l'action indéniable des radiations sur la cellule vivante, *in vitro* et *in vivo*, et surtout sur les tissus des jeunes animaux. Ces résultats sont-ils applicables à l'espèce humaine ?

La possibilité d'une action néfaste des radiations est certaine. Comment l'expliquer ? Il semble assez plausible d'invoquer la loi biologique de radiosensibilité tissulaire, à savoir que plus les cellules composant un tissu sont jeunes, indifférenciées, à devenir kariocinétique plus long, plus elles sont sensibles. Or, l'œuf, l'embryon, surtout au début de la grossesse, est un amas de cellules très jeunes, à forte activité kariocinétique. Sa radiosensibilité est donc grande.

Apert et Kermorgant ont donné une description d'un enfant né d'une mère qui avait reçu 20 séances de rayons X, pour un fibrome réel, la grossesse étant méconnue...

« ... il dit bien quelques mots, mais les prononce en bredouillant ; sa physionomie manque d'expression ; il porte aux grands angles des yeux une bride mongolienne bien marquée ; il garde la bouche entr'ouverte, bien qu'on ne constate pas de végétations adénoïdes pour expliquer cette béance ; il a un crâne petit, étroit, sans bosses frontales ni pariétales, arrondi en boule de billard. Ce n'est pas l'idiot mongoloïde, mais c'est un arriéré mongoloïde... ».

Voici un autre cas, dû à Schwaab :

Femme irradiée pour fibrome existant (16 séances de R X. s'échelonnant sur les trois premiers mois d'une grossesse ignorée). Césarienne à terme en travail.

« Extraction d'un enfant vivant de 1.620 grammes, tellement petit qu'il donne l'impression d'un nouveau-né prématuré de 6 mois 1 /2 à peine. La tête est particulièrement petite (microcéphalée) ; les fontanelles sont pour ainsi dire inexistantes. A 3 mois 1 /2 il pèse 2.040 grammes, longueur 40 centimètres. Microcéphalie : tête petite, ronde, sans bosses. Microphtalmie. Strabisme convergent. »

Voici encore une autre description due à Goldstein et Murphy, d'un enfant né après traitement par radium :

Pendant les six premières semaines, l'enfant tint les yeux fermés et dût être nourri artificiellement. Il ne marcha pas avant 5 ans. Actuellement, tombe souvent. Ne sait pas parler. Obéit seulement à des ordres comme « viens ici » « assis », etc..., mais répétés plusieurs fois. Ne peut s'habiller seul ; sa santé est bonne. A 12 ans, il pèse 30 kilos, est de taille petite. Les régions occipitales et pariétales sont aplaties. Le faciès et l'expression sont égarés et fixés. Il se tient le tronc rigide, fixé de même que les bras (catatonie ?). L'examen radiologique fait par Peudergrass ne montre rien de plus que la microcéphalie. La selle turcique est normale.

Ries a donné la description d'un monstre né après rœntgenthérapie pendant la grossesse : pas d'avant-bras, ni utérus, ni vagin, ni uretère, ni rein, ni surrénale droite. De nombreux auteurs ont étudié cette question : nous ne pourrions les citer tous : Bailey, Bertreby, Khöler, Le Lorier, Petenyi, Werner, Wintz, etc...

L'irradiation par les rayons X ne donne pas toujours des troubles aussi nets, et il existe des enfants normaux nés après radiothérapie.

Kaplan, au Bellevue Hospital de New-York, fut obligé d'irradier, dans l'intention de produire une fausse-couche, une malade qui refusait toute intervention, et qui reçut ainsi au 6e mois trois fortes doses de rayons X profonds : 50 p. 100 de la dose érythème en avant, 25 p. 100 en arrière. Accouchement à terme, très pénible, par les voies naturelles. Suites mouvementées. L'enfant est absolument normal un an après. Döderlein, Williamson ont également rapporté des cas d'enfants normaux, nés après irradiation. Mais, et nous insistons sur ce point, il s'agit d'exceptions dont on ne peut faire état.

Nous pouvons, dès maintenant, nous faire une idée des risques encourus avec l'application d'un traitement par les radiations d'après un travail de Murphy et Goldstein (Philadelphie).

Il s'agit de 75 enfants nés de femmes irradiées pendant leur grossesse (surtout pour fibrome, la grossesse étant méconnue).

Sur les 75 enfants, 37 soit 49,3 p. 100 étaient absolument normaux. Les 38 autres, soit 50,7 p. 100 étaient ce que les anglo-saxons appellent « unhealthy » mot difficilement traduisible si ce n'est par « déficients » et englobant, d'après les auteurs eux-mêmes tout enfant qui était still-born, né prématuré, subnormal, porteur de déformations, ou qui présentait ultérieurement quelque condition pathologique ou enfin qui était décédé avant la publication du rapport.

Parmi ces 38 « unhealthy », 10 d'entre eux avaient des raisons valables, autres que l'irradiation, de présenter ces tares (parents syphilitiques ou alcooliques avérés).

Par contre, les 28 restant, soit 37 p. 100, devaient bien leurs tares à l'irradiation.

Dans 23 de ces cas, dont 19 avant le 5e mois, les mères avaient été traitées par radiothérapie : les doses ne sont pas données. Dans les 5 autres cas, dont 4 avant le 5e mois, le radium avait été employé ; pour l'une la dose est inconnue ; pour les autres elle fut respectivement de 3.712, 1.200, 4.440, 8.000 milligrammes-heure. Ces doses, sauf la dernière, sont faibles ou moyennes. Il est difficile néanmoins de porter une appréciation à ce sujet sans connaître la durée des applications, qui est un élément important.

De cet exposé on peut retenir que l'application des radiations donne 1 enfant anormal sur 2. Mais il s'agit de femmes pour la plupart des cas soumises à une rœntgenthérapie intense. Goldstein et Murphy n'ont

malheureusement pas dissocié les cas traités par le radium de ceux qui furent irradiés par rayons X Ce chiffre est donc sévère, d'autant que les auteurs comptent comme anormal, par exemple, le cas traité par 3.712 milligrammes-heures de radium parce qu'il avait quelques clairières d'alopécie, alors que revu à 7 ans il était normal.

Pour nous résumer, le fœtus né après radiothérapie post-conceptionnelle risque de se présenter avec une ou plusieurs tares formant le tableau de l'enfant dit des rayons, et dont voici l'essentiel : microcéphalie, hydro-céphalie, idiotie mongoloïde, déficience mentale, cécité, troubles du système nerveux, malformations de la tête, déformation des extrémités, spina bifida, pieds bots.

De plus, dans les principaux cas que nous avons exposés il s'agissait d'embryons qui subissaient un véritable bain général de rayons X, auquel nulle cellule ne pouvait échapper.

Les risques d'anomalies sont-ils moins grands avec le radium dont l'action est plus localisée ?

Deux auteurs belges, Brouha et Gosselin, ont fait l'exposé suivant :

« Dans la technique ordinairement employée dans les applications de radium, son action s'étend plus ou moins largement au delà des limites du territoire envahi. D'ordinaire, cet excédent d'irradiation n'a pas d'inconvénient parce que les tissus normaux de l'utérus jouissent d'une certaine radio-résistance. » Mais — ainsi que nous l'avons dit — pendant la grossesse, l'œuf représente dans la cavité utérine un ensemble de tissus jeunes dont il faut redouter l'atteinte par le rayonnement du radium.

Cherchons à nous représenter les rapports de l'œuf avec le radium cervico-vaginal :

Les travaux d'un grand nombre d'auteurs montrent qu'autour du radium cervico-vaginal se développe une sphère d'irradiation dans l'étendue de laquelle la puissance du rayonnement décroît très rapidement du centre vers la périphérie. Au voisinage immédiat du centre, le rayonnement frappe toutes les cellules vivantes; à très faible distance il n'atteint que les éléments cellulaires particulièrement radiosensibles; puis, un peu plus loin, son action s'affaiblit et devient nulle. Les dimensions de cette zone cellulicide ou, en d'autres termes, la distance à laquelle, pour une dose donnée, le radium est capable de tuer les cellules du cancer ou les cellules de l'œuf n'est pas connue car on ignore encore le seuil exact de l'action de ses rayons sur les divers tissus normaux et pathologiques de l'homme. Toutefois les progrès de la grossesse éloignent de plus en plus l'œuf de cette zone active.

Au 2e mois, l'utérus est pelvien : l'œuf se trouve à peu de distance des foyers radifères logés dans le col ou maintenus au fond des culs-de-sac du vagin et surtout des culs-de-sac antérieur et latéraux. La vésicule ovulaire entourée de son chorion est encore très petite. On

comprend aisément qu'elle puisse siéger en tout ou en grande partie dans la zone active d'irradiation et se trouver frappée dans sa vitalité. A 5 mois, l'utérus s'est élevé dans le grand bassin. L'œuf a considérablement augmenté de volume. Seule sa portion voisine du col est susceptible d'être touchée par les radiations actives. Le placenta actuellement différencié, et le fœtus, mobile dans le liquide amniotique, ont de grandes chances de se trouver, en totalité ou en grande partie, en dehors du rayonnement actif.

Au 7e mois, le radium ne peut plus agir que sur la partie plus ou moins engagée dans le segment inférieur en voie de formation. En cas de sommet, le rayonnement rencontre d'abord le cuir chevelu (ce qui expliquera les cas d'alopécie localisée), les os du crâne, les méninges, le cerveau. Dans les présentations du siège, s'il s'agit d'un fœtus masculin, on pourrait redouter une action stérilisante sur les testicules.

Ces considérations théoriques donnent à penser que l'application du radium sera d'autant moins dangereuse pour le fœtus que la grossesse est plus avancée. Cependant, il y a là un risque si grand qu'il doit être toujours présent à l'esprit.

En effet, les courbes d'isodoses montrent que le rayonnement gamma atteint le bassin, et donc le fœtus. Il semble ainsi que la distinction faite entre rœntgen- et curiethérapie soit un peu spécieuse et que le danger est réel, quel que soit le mode de rayonnement et l'âge de la grossesse.

Deuxième argument contre l'emploi des radiations : ne doit-on pas craindre que le placement des tubes radifères dans le canal cervical ne constitue un traumatisme susceptible d'entraîner la fausse-couche ? Ceci est indéniable.

L'application de radium au niveau du col n'amène pas automatiquement la fin de la grossesse. Il existe des cas où les appareils radioactifs furent admirablement supportés avec plein succès, tant du côté de la mère que du côté du fœtus. Mais là encore, il s'agit de cas heureux constituant des exceptions. L'introduction de sondes radifères dans la cavité utérine, en règle générale, amène l'avortement. D'autre part, nous ne saurions trop insister sur les risques énormes, pour ne pas dire absolus, encourus par la mère si, voulant épargner le fœtus, on se borne à une irradiation vaginale.

En résumé, la rœntgenthérapie sur l'utérus gravide étant éliminée d'emblée si l'on prend en considération la vie et l'avenir de l'enfant, la curiethérapie est possible, avec des résultats que nous étudierons ultérieurement, mais *avec de sérieux risques.*

En ce qui concerne l'appréciation de l'état de l'enfant, la notion de délai devrait être une règle absolue. Les stigmates de l'irradiation, en particulier ceux qui sont d'ordre cérébral ou psychique sont parfois

d'apparition tardive. Nous avons relevé 4 des 28 cas de Murphy où chez des enfants, apparemment normaux à la naissance, survenaient d'importantes tares pendant les quatre ou cinq premières années. Neill affirme qu'une période d'environ trois ans doit s'écouler avant qu'on puisse être sûr que l'enfant est indemne de toute anomalie, et particulièrement de microcéphalie.

***

Toutes ces considérations relatives aux rapports du fœtus et des foyers radio-actifs pendant la gestation et à leurs conséquences thérapeutiques, nous ont incité à adopter, pour l'exposé des cas que nous avons étudiés, la division logique de la grossesse en ses trois trimestres. Partageant en effet en cela l'avis de la plupart des auteurs, nous estimons qu'une grossesse au 1er mois avec un cancer à son début ne pose pas les mêmes problèmes que le même cas au 6e mois ; et que dans cette dernière conjoncture la conduite à suivre ne saurait être exactement la même qu'aux approches du terme.

De plus, nous avons mis à part les observations de malades dont les cancers n'ont été découverts ou traités que dans le *post-partum* immédiat.

Enfin, pour notre étude, nous avons réparti les cas personnels et ceux relevés dans la littérature, suivant la classification de Genève, à savoir :

Cas I : Cancer limité du col. Mobilité conservée.

Cas II : Cancer ayant envahi tout le col et s'étendant à la partie juxta-utérine des paramètres : les culs-de-sac vaginaux sont parfois envahis à ce niveau. L'utérus est encore mobile.

Cas III : Le cancer a envahi le col ; les paramètres, un seul ou les deux : l'utérus est fixé ou très peu mobile. Il existe souvent à ce stade des métastases isolées des ganglions du petit bassin.

Cas IV : Infiltration massive des paramètres : propagation à la vessie ou au rectum.

ANALYSE DES RÉSULTATS

Nous avons ainsi étudié d'une manière aussi complète que possible tant du point de vue des traitements que de leur résultat 223 observations. La place nous manque pour en donner ici un résumé, même sous forme de tableaux, mais nous voudrions essayer d'en dégager

des enseignements pratiques. Il semble difficile cependant d'en tirer des préceptes absolus. Toutefois, certaines notions semblent évidentes et nous ne partageons pas toujours l'optimisme de certains auteurs en ce qui concerne l'inocuité du rayonnement gamma vis-à-vis de l'embryon ou du fœtus.

Par ailleurs, nous sommes persuadés que tous les accidents observés n'ont pas été tous signalés.

De plus, en de nombreux cas, nous n'avons pu avoir de renseignements sur le devenir des malades après ce délai de cinq ans qui est le critérium de guérison — relatif d'ailleurs — exigé en matière de cancérologie utérine.

Il eût été un miracle que des résultats d'observations glanées chez des auteurs de toutes nationalités, depuis les Etats-Unis jusqu'au Japon en passant par la Russie, et de plus s'échelonnant sur une trentaine d'années, fussent complets. L'analyse des résultats est donc difficile en ce sens que le nombre des malades perdues de vue après trois ans est considérable. Le taux des malades guéries après cinq ans est ainsi extrêmement bas.

I. — RÉSULTATS POUR LA MÈRE

	Vivantes 5 ans après
Cas I :	
Grossesse au 1er trimestre :	
Chirurgie : 14 cas	43 %
Radiations : 6 cas	33 %
Radiations + chirurgie : 7 cas	43 %
Grossesse au 2e trimestre :	
Chirurgie : 19 cas	16 %
Radiations : 12 cas	25 %
Chirurgie + radiation : 12 cas	42 %
Grossesse au 3e trimestre :	
Chirurgie : 10 cas	0 %
Radiations : 10 cas	40 %
Chirurgie + radiations : 15 cas	47 %
Post-partum :	
Chirurgie : 2 cas	0 %
Radiations : 3 cas	0 %
Chirurgie + radiations : 5 cas	20 %
Résultats envisagés sans distinction du stade de la grossesse :	
Chirurgie : 45 cas	20 %
Radiations : 31 cas	29 %
Chirurgie + radiations : 39 cas	41 %

Résultats envisagés sans distinction de traitement d'après le stade seul de la grossesse :

1er trimestre : 27 cas	40 %
2e trimestre : 43 cas	26 %
3e trimestre : 35 cas	32 %
Post-partum : 10 cas	10 %

Globalement :

Cas 1 : 115 cas	30 %

Cas II :

Grossesse au 1er trimestr :

Chirurgie : 1 cas	vivant
Radiations : 6 cas	17 %
Radiations + chirurgie : 7 cas	14 %

Grossesse au 2e trimestre :

Chirurgie : 6 cas	33 %
Radiations : 15 cas	20 %
Chirurgie + radiations : 5 cas	40 %

Grossesse au 3e trimestre :

Chirurgie : 11 cas	0 %
Radiations : 8 cas	13 %
Radiations + chirurgie : 11 cas	18 %

Post-partum :

Chirurgie : 2 cas	morts
Radiations : 8 cas	25 %

	Vivantes 5 ans après

Résultats envisagés sans considérer le stade de la grossesse :

Chirurgie : 20 cas	15 %
Radiations : 37 cas	19 %
Radiations + chirurgie : 23 cas	26 %

Résultats suivant le stade de la grossesse seul :

1er trimestre : 14 cas	28 %
2e trimestre : 26 cas	27 %
3e trimestre : 30 cas	10 %
Post-partum : 10 cas	20 %

Cas II : résultat global : 80 cas.

Cas III :

1er trimestre : 3 cas	33 %
2e trimestre : 7 cas	0 %
3e trimestre : 6 cas	0 %
Post-partum : 12 cas	0 %

Cas III : résultat global : 28 cas.

Cas IV :

4 cas : 3 morts	3 morts

De cet exposé nous pouvons, en ce qui concerne la mère, tirer les enseignements suivants :

1° La comparaison du chiffre des guérisons, chez les femmes gravides et non gravides, montre que la grossesse aggrave notablement le pronostic en ce qui concerne la survie après cinq ans.

En effet, les pourcentages de guérisons donnés dans les statistiques des divers grands centres (Fondation Curie, Institut du Cancer, Marie-Curie, Hospital Radiummhemmet, Université de Louvain, etc...), tournent autour de 75 p. 100 pour les cas I, 45 p. 100 pour les cas II, 30 p. 100 pour les cas III.

2° Quel que soit le degré d'envahissement du cancer, le pronostic est d'autant plus mauvais que la grossesse est plus avancée, le *post-partum* étant particulièrement redoutable à cet égard.

3° Globalement, pour les cas I et II, sans tenir compte du stade de la grossesse, les meilleurs résultats sont à l'actif du traitement radio-chirurgical, les moins bons relevant du traitement chirurgical utilisé seul.

4° Pendant le premier trimestre de la grossesse, le traitement radio-chirurgical offre le plus de chances de succès. Radiations ou chirurgie seules sont sensiblement à égalité, avec toutefois une légère supériorité de cette dernière.

5° A partir du deuxième trimestre, et surtout pour les cas I, l'infériorité du traitement chirurgical seul est évidente ; la thérapeutique combinée ou par les radiations seules sont très sensiblement à égalité, avec toutefois une légère supériorité du traitement mixte.

Ces conclusions rejoignent du reste celles de la plupart des auteurs.

II. — Résultats pour l'enfant

Le degré d'envahissement du cancer ayant moins d'importance ici, nous avons classé les cas suivant le mode de traitement et le stade de la grossesse.

Pour les grossesse qui se sont terminées par la mort de l'embryon ou de l'enfant nous avons envisagé :

1° Les fausses-couches post-radiumthérapiques ;

2° Les exérèses chirurgicales ou avortements thérapeutiques ;

3° Les fœtus ou enfants morts de lésions nettement en relation avec l'irradiation et classés anormaux ;

4° Les fœtus ou enfants morts d'affections sans relation évidente avec l'irradiation, étiquetés normaux, ainsi que les fausses-couches spontanées avant tout traitement.

	Morts				Vivants	
	Fausse-c. après radiation	Exérèse chirurgicale	Normaux	Anormaux	Normaux	Anormaux
1er *trimestre* :						
Chirurgie : 15 cas		100 %				
Radiations : 15 cas . . .	66 %	14 %			14 %	
Chirurgie + radiations : 14 cas		93 %	7 %			
2e *trimestre* :						
Chirurgie : 15 cas . . .		100 %				
Radiations : 35 cas . . .	23 %	18 %	8 %		43 %	8 %
Radiations + chirurgie : 17 cas	18 %	65 %	12 %			
3e *trimestre* :						
Chirurgie : 21 cas . . .		10 %	10 %		40-80 %	
Radiations : 25 cas . . .	4 %		16 %		80 %	
Chirurgie + radiations : 26 cas	4 %	4 %	11 %		81 %	

En ce qui concerne l'enfant, on peut ainsi résumer ce qui a été observé :

1° Au premier trimestre, le traitement chirurgical ou radio-chirurgical sacrifie la totalité des enfants. Il est à noter toutefois que dans tous les cas relatés d'association radio-chirurgicale, l'interruption de la grossesse a été faite de propos délibéré sans chercher à attendre la viabilité du fœtus. Du reste il n'y a pratiquement pas de chances d'avoir à ce stade un enfant vivant et normal après curiethérapie.

2° Au deuxième trimestre, seul le traitement curiethérapique a permis de mener la grossesse à terme : il a fourni 43 p. 100 d'enfants vivants et normaux, et 8 p. 100 d'anormaux.

Sur 5 cas traités par association radium-chirurgie, avec curiethérapie comme premier temps dans l'intention de laisser la grossesse aller à terme, puis d'intervenir, on compte deux fausses-couches, deux morts presque immédiatement après la naissance et apparemment normaux, et enfin un cas sans renseignements.

3° Au delà du deuxième trimestre, tout au moins à partir du 7e mois, l'enfant étant viable, il est compréhensible que la césarienne suivie d'hystérectomie, permette d'obtenir 80 p. 100 d'enfants vivants et normaux.

Par curiethérapie 12 seulement avaient été irradiés, les autres ayant été extraits par césarienne avant irradiation. De même la thérapeutique

radium-chirurgicale a permis d'obtenir 80 p. 100 d'enfants vivants et normaux, mais sur les 21 enfants vivants et normaux 10, soit 40 p. 100 avaient été irradiés *in utero*.

4° En tout, 71 fœtus ont été irradiés *in utero* en laissant ensuite la gestation évoluer.

Pour étudier l'influence des radiations sur le produit de la conception, nous avons établis quatre catégories :

a) Enfants normaux ;

b) Enfants anormaux comprenant les microcéphales, les fœtus macérés, déficients mentaux vivants ou morts, les morts-nés.

c) Les fausses-couches dues au traitement ;

d) Les enfants nés normaux, mais décédés rapidement de causes sans rapport apparent avec l'irradiation.

Cette façon de faire est sévère puisque l'on classe comme anormaux les morts-nés ou les prématurés, accidents qu'on rencontre même dans les grossesses non irradiées.

	Normaux	Anormaux	Fausses-couches dues aux radiations	Normaux décédés de causes indépendantes du traitement
1er trimestre : 12 cas . .	2 (17 %)	1 (8 %) mort-né	9 (75 %)	
2e trimestre : 34 cas . .	18 (53 %)	6 (17 %) 3 microcéphales 1 mort-né 1 prématuré décédé d'athrepsie 1 fœtus macéré	7 (21 %)	3 (9 %)
3e trimestre : 25 cas . .	21 (84 %)	1 (4 %) non viable (?)	1 (4 %)	2 (8 %) 1 mort de sténose pylorique 1 d'atélectasie

Au premier trimestre, la proportion énorme des fausses-couches s'explique bien par le fait que le canal cervico-utérin a été dilaté. Il y a peu d'anormaux, la grossesse n'ayant que peu de chances d'aller à terme.

Au deuxième trimestre, l'embryon, assez éloigné des foyers radioactifs a moins de chance d'être expulsé : de ce fait la grossesse se

poursuit, mais il a été assez irradié pour que ce soit ce stade qui fournisse le plus d'anormaux (17 %) morts-nés ou vivants (8 %). La proportion d'enfants normaux est déjà beaucoup plus importante (53 %).

Au troisième trimestre, malgré l'irradiation 84 p. 100 des enfants sont vivants et normaux : 4 p. 100 sont anormaux.

5° Il est du plus haut intérêt pour le curiethérapeute de savoir dans quelle mesure les réactions observées au niveau de l'embryon sont liées aux modalités d'application du radium.

Dans 51 cas irradiés, et sur lesquels nous avons des données bien précises, 5 ont subi une rœntgenthérapie intense : 4 se sont terminés par une fausse-couche, 1 par la naissance d'un enfant normal ; nous les éliminerons donc d'emblée. Sur les 46 cas restant, 32 ont eu une application intra-cervicale. Voici les résultats :

	Fausses-couches	Anormaux	Normaux
Applications intra-cervicales	4 (12 %)	6 (18 %)	22 (70 %)
Applications vaginales seules	4 (7 %)	2 (14 %)	11 (78 %)

La différence est faible et cet accroissement de risques peut être accepté étant donné qu'il n'est plus à démontrer que l'intérêt de la mère est de subir une irradiation endo-cervicale.

En ce qui concerne la dose, il est difficile de trouver un point de comparaison entre des traitements curiethérapiques aussi hétérogènes dans le temps et l'espace. Il aurait fallu, pour chaque cas, construire des courbes d'isodoses, en fonction du nombre, de la position, de la teneur des foyers, de la filtration, radio-actifs. Ce travail eût été impossible et entaché d'énormes risques d'erreur. Aussi nous sommes-nous décidés à comparer les différents traitements d'après leur dose totale exprimée en millicuries détruits, et leur intensité-horaire obtenue en divisant la dose totale par le nombre d'heures d'application. La filtration étant à peu de choses près comparable dans la plupart des cas, il n'en a pas été tenu compte.

Pour avoir un aperçu des variations de la dose totale et du débit horaire caractéristiques des applications ayant amené soit des fausses-couches, ou anomalies, soit la naissance d'un enfant normal, nous avons établi la table suivante, chaque chiffre intéressant étant accompagné de son complément réel, c'est-à-dire l'intensité horaire minimum étant suivie, dans la colonne des intensités horaires, du chiffre de la dose totale correspondant au traitement en question.

	Débits-heure		Doses totales	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
F. C. . . .	0,2 mcd-hr (34 mcd)	1 mcd-hr (45 mcd)	(0,7) 24 mcd	(1) 45 mcd
Anormaux .	0,3 mcd-hr (67) mcd	24 mcd-hr (24 mcd)	(24 r.) 18 mcd	(0,3) 67 mcd
Normaux .	0,1 mcd-hr (32 mcd)	23 mcd-hr (23 mcd)	(0,4) 10 mcd	(0,9) 90 mcd

	Moyenne	Moyenne
F. C. ou Anormaux . . .	4,1 mcd-heure	29 mcd
Normaux.	3,7 mcd-heure	33 mdc

Ou en éliminant les cas traités par radon, qui avec débit-heure énorme risquent de déformer les résultats :

F. C. ou Anormaux . .	0,7 mcd-heure	26,7 mcd
Normaux.	0,65 mcd-heure	36 mcd-heure

Si bien qu'en définitive, si les applications endo-cervicales semblent plus génératrices d'anomalies (avortements surtout), il ne paraît pas y avoir, dans la gamme des traitements usuels, un seuil de dose totale ou d'intensité horaire tel qu'en restant au-dessous on puisse avoir la certitude de mener à bien ou non la grossesse.

Nous citons pour mémoire une solution exposée par Neill et Jones, de Baltimore, et qui consiste à placer devant le col des foyers de radon correspondant à 2 et même 3 grammes de radium pendant un temps court (une heure) en répétant au besoin l'irradiation. On évite ainsi le traumatisme intra-cervical et l'exposition trop longue de l'œuf aux radiations.

7 cas I et 1 cas II traités par cette méthode, 6 femmes étaient vivantes entre 5 et 12 ans après le traitement, 6 enfants normaux et 2 microcéphales.

Du point de vue de l'enfant cette technique ne paraît pas défendable. D'ailleurs, si l'application est courte la dose est considérable.

A titre de curiosité, il est à signaler quelques cas où malgré l'irradiation, la femme s'est trouvée enceinte de nouveau, ultérieurement :

— 1 cas de Siredey et Gagey : deux ans plus tard, nouvelle grossesse : enfant vivant et normal (avait reçu 15 mcd. dans le col).

— 1 cas de Hofmann : deuxième grossesse un an et demi après, se termine par un accouchement normal avec enfant normal également (avait reçu 16 mcd.).

— 1 cas de Neill : première grossesse traitée suivant sa technique particulière, ayant donné un enfant normal ; deuxième grossesse coïn-

cidant avec une récidive *in situ*, traitée par une dose beaucoup plus forte, donnant un microcéphale ;

— 1 cas de Philipp : trois ans après le traitement, nouvelle grossesse, avec enfant normal.

CONCLUSIONS

L'ensemble des travaux dont nous avons donné un aperçu, et ce que nous savons de l'action des radiations en général nous amène aux conclusions suivantes :

I. — Avant que l'enfant ne soit viable :

a) Pratiquer un avortement thérapeutique ;

b) Effectuer la curiethérapie vaginale et endo-cervicale classique ;

c) Effectuer une hysterectomie élargie six semaines après, quand celle-ci est possible dans de bonnes conditions, sinon pratiquer une radiothérapie pénétrante immédiate.

II. — Dès que l'enfant est considéré comme viable :

a) Césarienne ;

b) Curiethérapie classique aussi proche que possible ;

c) Hysterectomie au bout de six semaines, ou radiothérapie pénétrante immédiate.

Les risques considérables que l'emploi des radiations fait courir à l'embryon ou au fœtus *in utero* semblent imposer ces règles de prudence.

De plus, ces modalités de traitement nous semblent en même temps celles qui assurent à la mère le maximum de chances de guérison.

(*Travail du Centre anticancéreux de l'Institut du Cancer. Directeur* : Pr ag. R. Huguenin).

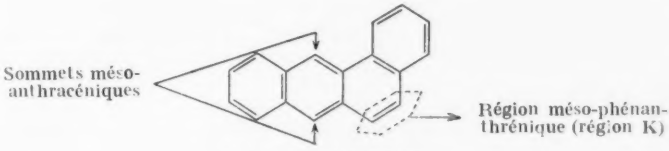
Structure électronique et pouvoir cancérigène des molécules aromatiques (*).

Interprétation de quelques nouveaux résultats expérimentaux

PAR

Mme Alberte PULLMAN

L'étude par la mécanique quantique de la répartition des charges dans les molécules cancérigènes nous a conduit à donner une base quantitative à l'hypothèse d'Otto Schmidt (1) d'une relation possible entre la structure électronique et le pouvoir cancérigène des substances organiques, et à confirmer ainsi dès 1945 (2) l'existence d'une liaison probable entre la grandeur des charges concentrées en certains points des molécules et l'activité physiopathologique. Dès cette date nous avons insisté sur l'importance particulière que paraît avoir dans les molécules aromatiques la région méso-phénanthrénique (région K), dans le développement de l'activité cancérigène.



1-2. — Benzanthracène

Des études ultérieures (3) ont montré qu'on pouvait effectivement établir une relation précise entre la concentration des charges sur la « liaison aromatique activée » formant la région K et l'action physiopathologique des molécules; et que, par contre, il n'était pas possible d'associer cette action à la densité des charges sur les sommets méso du groupement anthracénique (idée de Schmidt). Une valeur de 1,29^e le désignant la charge élémentaire) fut déterminée comme seuil de cancérisation.

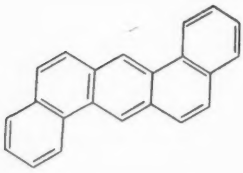
Nous voudrions examiner ici certains résultats des expériences

(*) Manuscrit reçu le 29 Juin 1947.

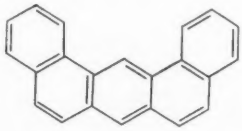
effectuées durant ces deux dernières années, aussi bien en France dans le laboratoire de M. le Pr Lacassagne, que dans les laboratoires étrangers et dont quelques-uns apportent d'intéressantes confirmations à notre théorie.

I. — L'importance de la région méso-phénanthrénique

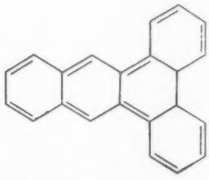
Le rôle particulier joué par la région K dans le processus de cancérisation est attribué au caractère spécifique de sa constitution élec-



1-2-5-6-dibenzanthracène, cancérigène



1-2-7-8-dibenzanthracène, cancérigène



1-2-3-4-dibenzanthracène non cancérigène.

tronique. C'est une liaison aromatique fortement activée, qui, dans le noyau benzanthracénique constitue la région la plus chargée de la molécule.

Son rôle particulier pouvait toutefois être déduit même de données purement géométriques. Ainsi, comme nous l'avons déjà remarqué (2a, 3c), son importance apparaît clairement, par exemple dans les cas suivants :

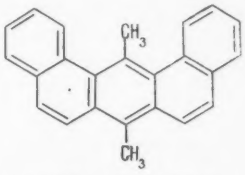
1° Alors que le 1-2-5-6-dibenzanthracène et le 1-2-7-8-dibenzanthracène, possédant chacun deux régions K, sont tous les deux cancérigènes, le 1-2-3-4-dibenzanthracène, dont la région K est masquée, est totalement inactif.

2° Dans le cas des composés possédant un substituant (par exemple un méthyl) sur la région K, l'activité cancérigène est nettement inférieure à celle indiquée par le calcul des charges. Ceci paraît être dû au fait que la présence d'un substituant sur la région cancérigène diminue, par un effet d'encombrement, la probabilité et la perfection du contact avec l'élément cellulaire dont l'intoxication peut être considérée comme cause de la cancérisation.

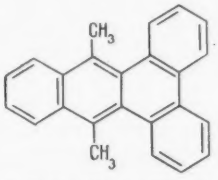
Des expériences récentes, citées par A. Haddow (4), semblent apporter une confirmation nouvelle de l'importance manifeste de la région K et du rôle parfois décisif joué par le masquage de cette région

à l'aide d'un substituant. Ainsi Berenblum (5) a établi que, alors que le 9-10-diméthyl-1-1-2-7-8-dibenzanthracène était notablement actif, son isomère le 9-10-diméthyl-1-2-3-4-dibenzanthracène était inactif ; ce fait concorde avec l'absence de région K dans ce dernier corps.

Remarquons, à propos de ces expériences, que ces considérations pour ainsi dire « géométriques » ne suffisent pas, à elles seules, à établir le rôle décisif de la région K, car elles ne permettent pas, par exemple, de comprendre pourquoi, alors que le 1-2-5-6-dibenzanthracène est plus actif que le 1-2-7-8-dibenzanthracène, un phénomène inverse se présente pour les dérivés diméthylés en 9 et 10 de ces deux corps.



9-10-diméthyl-1-2-7-8-dibenzanthracène, actif



9-10-diméthyl-1-2-3-4-benzanthracène, inactif.

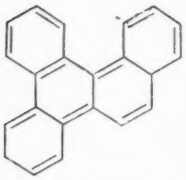
Mais ce renversement peut s'expliquer si on fait intervenir le facteur électronique : comme nous l'avons déjà remarqué (3b, 3c) la région K du 1-2-7-8-dibenzanthracène doit être moins chargée que la même région du 1-2-5-6-dibenzanthracène, ce qui rend compte de l'ordre relatif des activités de ces deux corps non substitués. L'augmentation du pouvoir cancérigène du 1-2-7-8-dibenzanthracène par la fixation de deux méthyles en 9 et 10 s'explique tout naturellement par l'apport de charges provoqué par les substituants sur la région K. La diminution de l'activité du 1-2-5-6-dibenzanthracène due à la présence de deux méthyles en 9 et 10 est attribué au fait que la charge de la région K, déjà très élevée dans le corps non substitué, dépasse alors le seuil supérieur de cancérisation.

Un autre groupe d'expériences démontrant le rôle important de la région K est dû à Harris et Bradsher (6). Ces auteurs ont effectivement remarqué que, tandis que le 1-2-3-4-dibenzophénanthrène est cancérigène, ses dérivés monométhylés en 9 et 10 sont inactifs. On voit immédiatement que ces deux dérivés méthylés ont leur région K partiellement masquée.

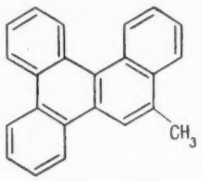
Ces résultats sont à rattacher à l'étude électronique de l'action cancérigène des dérivés méthylés du 3-4-benzophénanthrène (3).

Il faut répéter à propos de ces expériences, que le rôle de la région K est lié à son caractère électronique plutôt qu'à sa position. Ainsi, Robinson a également attiré l'attention en 1946 (7) sur l'importance

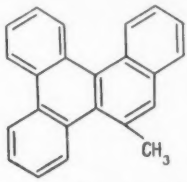
que jouerait l'existence d'une liaison mésophénanthrénique non substituée dans l'apparition du pouvoir cancérigène. Toutefois ces considérations géométriques ne permettraient pas d'expliquer l'activité physiopathologiques des molécules aromatiques ne possédant pas de liaison méso-phénanthrénique, tels certains dérivés de l'anthracène. Par contre l'étude quantique de la répartition des charges montre qu'une région aromatique activée d'un caractère identique à celui de la région K peut apparaître sous l'influence des substituants conve-



1-2-3-4-dibenzophénanthrène cancérigène.



9-méthyl-1-2-3-4 dibenzophénanthrène inactif.



10-méthyl-1-2-3-4 dibenzophénanthrène inactif.

nablement placés en d'autres régions des molécules et ceci indépendamment de l'existence du noyau phénanthrénique. Nous reviendrons plus loin sur cette question à propos des dérivés anthracéniques.

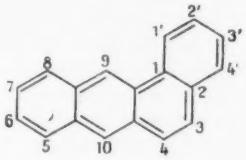
II. — Le rôle du méthyle et de ses homologues supérieurs (*)

L'action des substituants, et en particulier celle du méthyle, sur le pouvoir cancérigène des molécules aromatiques a été attribué (2a, 3a, 3b, 3c) à l'apport des charges qu'ils provoquent sur les sommets de la région K, et la théorie a pu rendre compte quantitativement de la variation de l'activité physiopathologique en fonction de la quantité de charges apportées sur la zone K. On a pu par exemple démontrer que l'augmentation de la charge de la région cancérigène était dans la série du 1-2-benzanthracène la plus forte pour les dérivés substitués en 10,9 et 5 et qu'elle était égale dans ces trois cas respectivement à 0,023e, 0,013e et 0,013e. On a pu également rendre compte du fait apparemment curieux que la position 8 était relativement très peu favorable à l'apparition du pouvoir cancérigène, en

(*) Ajouté à la correction des épreuves : voir aussi A. Pullman, *C. R. Ac. Sc.*, 1947, **225**, 738.

montrant que l'apport des charges dû à un méthyle placé en 8 était très faible (= 0,009e) et était inférieur à celui d'un méthyle placé en 7 (= 0,011e).

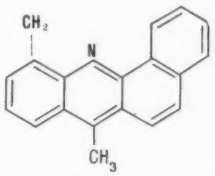
La décroissance du pouvoir cancérigène d'une molécule lors du remplacement d'un méthyle par un éthyle ou un homologue supérieur



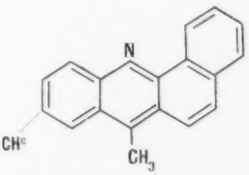
1-2 benzanthracène

était attribuée (3a, 3b, 3c), à la diminution du pouvoir d'hyperconjugaison du substituant, diminution surtout marquée quand on passe du méthyle à l'éthyle.

Les groupements éthyle et propyle ayant été essayés jusqu'ici sur les positions très actives du 1-2-benzanthracène, telle la position 10, on a pu observer en remplaçant un méthyle par un de ces substituants une diminution du pouvoir cancérigène, la disparition n'apparaissant



10-méthyl-1-2-benzanthracène



10-méthyl-7-8-benzacridine

que pour les homologues supérieurs. Or dans les molécules contenant ces homologues supérieurs les phénomènes d'encombrement jouent un rôle important (1,3) et ne permettent pas de mettre en évidence d'une façon très stricte le rôle du facteur charge.

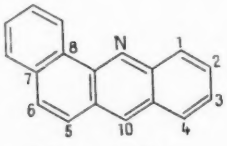
Or dernièrement Dunlap et Warren (8) ont étudié le 8-éthyl-1-2-benzanthracène qu'ils ont trouvé totalement inactif. La charge de la région K du 8-méthyl-1-2-benzanthracène, très faiblement actif (ou pas actif du tout) étant de 1,292e, c'est-à-dire aux environs du seuil, il est tout à fait naturel que le dérivé éthylé correspondant soit inactif. L'apport des charges dû à un éthyle est probablement de l'ordre de 1 /2 à 2 /3 de celui dû à un méthyle. Avec le coefficient de déplacement

fondamental (3c) égal à 1/4, la charge de la région K du 8-éthyl-1-2-benzanthracène est de 1,287e donc au-dessous du seuil.

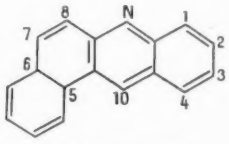
Un fait analogue a été expérimenté également dans le domaine des benzacridines (9) mais mettant en jeu cette fois la position 10. En effet, la 3, 10-diméthyl, 7, 8-benzacridine et la 1, 10-diméthyl-7, 8-benzacridine sont toutes deux actives, la première légèrement plus que la seconde en accord avec la charge de leurs régions K égales respectivement à 1, 304e et à 1, 302e. Le remplacement dans ces dérivés du méthyle de la position 10 par un éthyle conduit aux dérivés disubstitués dont les régions K ont des charges égales sensiblement à 1,292e dans la 3-méthyl-10-éthyl 7, 8-benzacridine et à 1,290e dans la 1-méthyl-10-éthyl-7, 8-benzacridine. Conformément à ces concentrations électroniques le premier composé est légèrement actif tandis que le second est inactif.

III. — La série des benzacridines

Un des plus grands succès de la théorie a été d'interpréter (2a, 3a, 3b, 3c), sans aucune hypothèse nouvelle, la différence essiellente existant entre les dérivés méthylés de la 7-8-benzacridine, généralement actifs, et ceux de la 5-6-benzacridine, généralement beaucoup moins actifs.



7-8-benzacridine



5-6-benzacridine

Cette différence était attribuée à l'effet de l'azote, déchargeant d'une façon différente les régions K de ces composés, la décharge étant plus forte dans le cas de la 5-6-benzacridine.

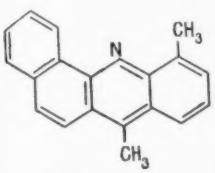
Le calcul ayant indiqué que la charge de la région K de la 10-méthyl-7-8-benzacridine, légèrement cancérigène, était de l'ordre de 1,293e, il n'est donc point étonnant que la 3-méthyl-7-8-benzacridine, récemment expérimentée par A. Lacassagne et ses collaborateurs (9), ne soit pas cancérigène. La charge de sa région K est égale à 1,281e et des résultats de ce genre peuvent évidemment être considérés comme ayant été contenus sous forme de prévisions implicites dans notre théorie.

L'expérimentation plus poussée (9b) de trois dérivés diméthylés de la 7-8-benzancridine (en 1-10, 2-10, 3-10) a confirmé strictement

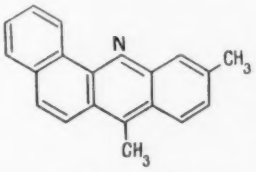
les indications du calcul. Le pouvoir cancérigène de la 3-10-diméthyl-7-8-benzacridine doit être considérée comme égal et non pas supérieur à celui de la 2-10-diméthyl-7-8-benzacridine, conformément à l'égalité des charges des régions K de ces molécules (1,304e). Le pouvoir cancérigène de la 1-10-diméthyl-7-8-benzacridine est légèrement inférieur à celui de deux autres dérivés, en parfait accord avec le calcul des charges (K = 1,302e).

Un dérivé tetraméthylé (en 1, 3, 4, 10) de la 7-8-benzacridine a également été étudié (9) et son faible pouvoir cancérigène a confirmé une fois de plus le rôle important du facteur encombrement (1, 2, 3).

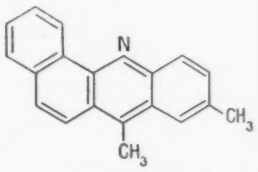
Par contre l'étude des dérivés diméthylés (en 1-10 et 2-10) de la 5-6-benzacridine a montré que ces corps possédaient un très faible pouvoir cancérigène, alors que le calcul de la concentration des charges



1-10-diméthyl
7-8-benzacridine



2-10-diméthyl
7-8 benzacridine



3-10-diméthyl
7-8-benzacridine

sur leurs régions K indiquait qu'ils devraient être inactifs. C'est un défaut dans la méthode de calcul des charges qui paraît être responsable de cette divergence.

En effet, rappelons que pour évaluer l'effet de l'azote (dans le cycle) sur la répartition électronique d'un hydrocarbure aromatique nous admettions (3c,10) que la décharge provoquée par cet hétéroatome sur la périphérie moléculaire affectait essentiellement les carbones qu'on pouvait lier à l'azote par une liaison ineffective (lointaine) et qu'elle était proportionnelle à la fréquence de ces liaisons dans les classes de formules excitées contribuant d'une façon importante à la représentation de l'état réel de la molécule (*).

Ainsi par exemple dans le cas de l'acridine le diagramme ci-contre, sur lequel les chiffres sur les liaisons ineffectives indiquent leurs fréquences dans les classes des formules inexcitées et diexcitées montre que la décharge affecte les différents sommets de la molécule de l'anthracène dans l'ordre suivant :

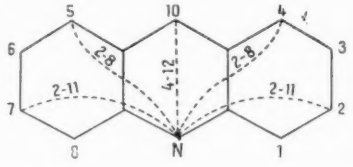
La décharge la plus forte est celle du sommet 10, vient ensuite celle

(*) Nous introduisons également une forte décharge sur les sommets adjacents à l'azote, décharge évaluée séparément.

des sommets 2 et 7, puis celle des sommets 5 et 4. En première approximation nous considérions que les sommets 1, 3, 6 et 8, qu'on ne peut pas lier à l'azote par une liaison ineffective, n'étaient perturbés que d'une façon négligeable, et que la totalité de la décharge de la périphérie se concentrait sur l'atome d'azote. La généralisation de ce point de vue conduisait (II) aux règles générales concernant la conjugaison des substituants et des hétéroatomes dans les molécules aromatiques, règles qui, appliquées au cas particulier de l'azote, peuvent s'énoncer de la façon suivnte :

i) Dans une molécule donnée, la décharge due à l'introduction de l'azote est d'autant plus forte que l'hétéroatome remplace un carbone primitivement plus chargé ;

ii) Le taux moyen de la décharge de la molécule, mesurable par la



grandeur de la charge concentrée sur l'azote augmente avec l'annellation ;

iii) La perturbation moyenne de la périphérie diminue avec l'annellation.

Des calculs récents de répartition électronique dans des composés contenant un azote dans le cycle, effectués par Longuet-Higgins et Coulson (12) à l'aide de la méthode des orbites moléculaires, conduisent à des résultats en très bon accord avec ceux obtenus par notre procédé. Ils montrent effectivement que :

i) La quantité de charges soustraites au cycle par l'azote est plus forte dans la quinoléine (= 0,633e) que dans l'isoquinoléine (= 0,594) ;

ii) Que cette quantité augmente lorsqu'on passe de la pyridine, dans laquelle elle est égale à 0,586e à l'acridine, dans laquelle elle est égale à 0,706e ;

iii) Que la perturbation moyenne de la périphérie diminue avec l'annellation. (Elle est égale à 0,117e dans la pyridine, à 0,070e dans la quinoléine, à 0,057e dans l'acridine).

En ce qui concerne l'effet de l'azote sur la charge des différents carbones de la périphérie, le diagramme suivant de la distribution électronique dans l'acridine, dû à Longuet-Higgins et à Coulson

montre un bon accord avec les résultats de la méthode employée par nous (*).

On voit que la méthode utilisée par ces auteurs les conduit également à trouver que :

i) Les perturbations les plus importantes affectent les carbones qu'on peut lier formellement à l'azote par une liaison ineffective ; et que :

ii) L'ordre dans lequel ces sommets sont déchargés est également le suivant : la décharge la plus forte est celle du sommet 10, vient

Structure électronique de l'acridine
d'après Longuet-Higgins et Coulson.

ensuite celle des sommets 2 et 7, puis celle des sommets 4 et 5 (**).

Elle nous montre également que les perturbations subies par les sommets lointains, non reliable à l'azote par une liaison ineffective, semblent être négligeables dans les grosses molécules (la décharge des sommets 3 et 6 de l'acridine est égale à 0,001e), mais par contre elle indique qu'un phénomène nouveau, dont nous n'avons pas tenu compte dans notre méthode, a lieu sur les carbones mononucléaires adjacents à l'azote (carbones 1 et 8 de l'acridine). En effet il résulte des calculs de Longuet-Higgins et de Coulson que la totalité des électrons provenant de la décharge de la périphérie ne se concentre pas uniquement sur l'azote mais qu'il se produit également une augmentation très légère de la charge des carbones mononucléaires adjacents à l'hétéroatome et séparés de celui-ci par un carbone binucléaire.

Une correction qui tiendrait compte de ce phénomène s'impose donc dans notre méthode et son importance apparaît justement dans le cas des 5-6-benzacridines. Effectivement ce phénomène n'intervenait pas dans nos calculs de la concentration des charges sur la région K des 7-8-benzacridines, mais par contre il nous oblige à introduire

* Il est bien évident qu'on ne peut comparer les valeurs absolues des quantités de Longuet-Higgins-Coulson et des nôtres mais leurs valeurs relatives, car les deux méthodes, bien que traduisant les mêmes faits, ne conduisent pas à des grandeurs ayant exactement les mêmes définitions.

** Il y a là aussi évidemment une forte décharge des sommets adjacents à l'azote mais ce phénomène peut être considéré séparément.

un léger incrément des charges sur le sommet 7 de la 5-6-benzacridine. Les rapports des quantités représentant les perturbations moyennes dans la méthode de Longuet-Higgins-Coulson et dans la nôtre, permettent de donner à cet incrément la valeur raisonnable de 0,006e. Il en résulte que la charge de la région K de la 5-6-benzacridine est légèrement supérieure à la valeur indiquée précédemment et qu'elle est égale à 1,266e. Les charges des zones K des 5-6-benzacridines jusqu'ici étudiées sont donc les suivantes :

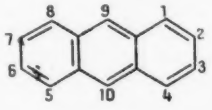
5-6-benzacridine	K = 1,266e
10-méthyl-1-5-6-benzacridine	K = 1,279e
1-10-diméthyl-5-6-benzacridine	K = 1,290e
2-10-dimethyl-5-6-benzacridine	K = 1,290e
3-10-dimethyl-5-6-benzacridine	K = 1,291e
1-3-10-trimethyl-5-6-benzacridine	K = 1,304e

Elles rendent compte de l'absence du pouvoir cancérigène dans les 5-6-benzacridines monométhylés, du très faible pouvoir cancérigène des dérivés diméthylés étudiés et de l'activité plus forte du dérivé triméthylé.

Le seuil de cancérisation paraît donc être sensiblement le même dans les différentes séries des dérivés cancérigènes à quatre noyaux condensés et égal à environ 1,29e mais il est évident que l'évolution du pouvoir cancérigène ne saurait prendre une allure tout à fait identique dans ces différentes séries. En effet, il ne faut pas oublier, par exemple, que la pauvreté électronique relative des régions K des benzacridines en comparaison avec celle du 1-2-benzanthracène nécessite dans ces substances un plus grand nombre de substituants pour l'apparition de l'activité physiopathologique. Le phénomène d'encombrement et peut-être aussi d'empêchement de résonance par la proximité d'un grand nombre de substituants, souligné déjà auparavant (1,3) entre donc en jeu plus tôt pour les dérivés des benzacridines que pour ceux du 1-2-benzanthracène. A cause de ces facteurs le maximum d'activité des dérivés du 1-2-benzanthracène se situe dans un domaine de charges plus élevé (entre 1,320e et 1,330e) que celui des dérivés des benzacridines (entre 1,300e et 1,310e). On ne saurait donc pas représenter sur une courbe unique comme le font Buu-Hoietal (13) la variation du pouvoir cancérigène en fonction de la charge de la région méso-phénanthrénique, mais il faudrait faire correspondre une courbe séparée à chaque série de substances étudiées. Ces courbes débuteraient toutes sensiblement au même point mais leur évolution générale serait différente, celle par exemple du 1-2-benzanthracène se situant au-dessus de celle des benzacridines. Ces courbes se construisent facilement à l'aide de données fournies par nous dans nos travaux antérieurs et dans celui-ci.

IV. — La série des dérivés de l'anthracène

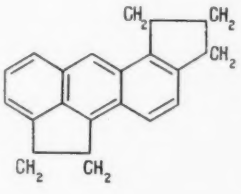
Le rôle spécifique de la configuration électronique de la région K apparaît dans le fait que le pouvoir cancérigène peut également exister dans les molécules ne possédant pas de région méso-phénanthrénique à proprement parler. Ce cas se présente par exemple dans certains dérivés de l'anthracène, dont l'activité s'explique toutefois par la

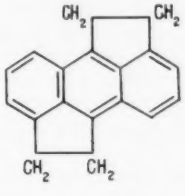


Anthracène

formation sur la périphérie de la molécule de régions analogues au point de vue électronique à la région K du groupement phénanthrénique.

L'étude de la répartition électronique dans l'anthracène (14) montre l'existence dans cette molécule de 4 régions assez actives, situées symétriquement dans les zones 1-2, 3-4, 5-6, et 7-8, de même caractère





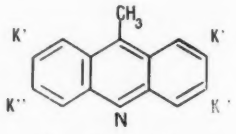
général que la région K du 1-2-benzanthracène mais d'une concentration globale nettement inférieure à celle-ci. La charge de ces zones est égale à 1,259e et l'on conçoit que l'anthracène ne soit pas lui-même cancérigène. Toutefois, la fixation convenable des substituants en divers points de la molécule peut, en produisant un afflux de charges sur ces embryons de régions cancérigènes provoquer l'apparition du pouvoir physiopathologique. Tel est surtout le cas du 9-10-diméthylanthracène, cancérigène, possédant deux groupements répulsifs vis-à-vis des électrons, fixés sur des points favorisant la conjugaison maximum des substituants (11, 15) et créant ainsi 4 régions K découvertes, de charge égale à 1,303e. La fixation de deux méthyles en 1-4 ou en

2-3 par exemple créerait, dans les deux cas, seulement deux régions K découvertes de charge égale à 1,284e.

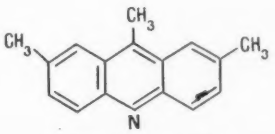
Sur la base des considérations que nous avons développées auparavant (3) sur le rôle du diméthylène et des groupements saturés pentagonaux dans la modification de la répartition électronique des molécules aromatiques on comprend facilement l'existence du pouvoir cancérigène dans les deux composés suivants :

Dernièrement ont été expérimentée par A. Lacassagne et collaborateurs deux acridines méthylés : la 10-méthyl-acridine et la 3-5-10-triméthyl-acridine et leur comportement a confirmé les données de la théorie.

Ces deux composés sont inactifs et les charges de leurs régions K non masquées sont de l'ordre de 1,260e (K' = 1,259e, K'' = 1,265e) pour la 10-méthyl-acridine et de 1,283e pour le dérivé triméthylé.



10-méthyl-acridine



3-5-triméthyl-acridine

La charge des régions K masquées de la 3-5-10-triméthyl-acridine est de l'ordre de 1,291e. Cette valeur, sensiblement égale au seuil, paraît être trop faible pour provoquer l'apparition de l'activité, l'encombrement est probablement responsable de ce phénomène. Il n'est d'ailleurs pas impossible que les composés cancérigènes à trois noyaux condensés aient un seuil de cancérisation légèrement différent de celui des corps à 4 noyaux, phénomène qui pourrait être attribué par exemple à des raisons purement géométriques, telle la variation de la taille des molécules, intervenant sûrement dans la probabilité de contact avec les cellules. Il ne faut pas non plus oublier que l'approximation de nos calculs, assez homogène pour les corps de différentes familles mais ayant le même nombre des noyaux, subit une variation relative quand on augmente ou diminue le nombre des noyaux associés. Toutes ces conditions font donc que l'accord général doit être considéré comme très satisfaisant.

Conclusion

Ainsi, parmi des expériences nouvelles, celles qui furent effectuées dans le domaine d'application de nos calculs apportent des nouvelles confirmations de l'importance du facteur charge et de la région K

dans l'apparition et le développement du pouvoir cancérigène. Certes beaucoup des faits restent encore à expliquer et attendent par exemple l'application quantitative de notre théorie à des substituants autres que les groupements alcoyles. Mais il est aussi indiscutable que, de toutes les théories proposées jusqu'ici pour l'interprétation de l'action cancérigène des hydrocarbures, celle de la région K a réussi à grouper dans une systématique homogène et cohérente le plus grand nombre de faits actuellement connus. L'exemple des dérivés méthylés de la 7-8-benzacridine, où une expérimentation biologique plus poussée a permis de confirmer complètement les indications du calcul, et celui des 5-6-benzacridines, où une amélioration de la méthode de calcul, faite indépendamment des applications éventuelles aux carbures cancérigènes a permis une meilleure interprétation des expériences, sont d'un bon augure pour la méthode et montrent la précision des résultats auxquels elle conduit. Jointe à la théorie électronique de l'action cancérigène des composés azoïques (3b,16) elle détermine le rôle important joué dans les processus biologiques par la structure intime des molécules, structure que la mécanique quantique seule permet jusqu'ici de pénétrer. Enfin, soulignant la prédominance apparente du facteur électronique elle n'exclut nullement le rôle probable, sinon certain, d'autres facteurs, tels la configuration stérique des molécules et la nature de leur spectre énergétique.

(*Travail de l'Institut du Radium, Paris*).

RÉFÉRENCES

(1) *a*) Otto Schmidt. *Zeits. f. Phys. Ch.*, 1938, **39**, 59.
b) Otto Schmidt. *Zeits. f. Phys. Ch.*, 1939, **42**, 83.
c) Otto Schmidt. *Zeits. f. Phys. Ch.*, 1939, **44**, 185, 193.
(2) *a*) A Pullman. — *C. R. Ac Sc.*, 1945, **221**, 140.
(3) *a*) A. Pullman. — *Bull. Ass. Franç. Can.*, 1946, **33**, 120.
b) A. et B. Pullman. — *Revue scientifique*, 1946, p. 145.
c) A. Pullman. — *Annales de Chimie*, 1947, **2**, 1.
d) A. Pullman. — *C. R. Ac. Sc.*, 1947, **224**, 120.
(4) A. Haddow. — *Brit. Med. Bull.*, 1947, **4**, 331.
(5) Berenblum. — 23 rd *Rep. Brit. Emp. Canc. Camp.*, 1946, p. 107.
(6) Harris et Bradsher. — *Cancer Research*, 1946, **6**, 487, 671.
(7) R. Robinson. — *Brit. Med. J.*, 1946, **1**, 945.
(8) Dunlap et Warren. — *Cancer Research.*, 1946, **6**, 454.

(9) *a*) LACASSAGNE, BUU-HOI, LECOQ, RUDALI, — *Bull. Ass. Franç. Canc.*, 1946, **33**, 48 et 1947, **34**. 22.

(10) *b*) A. PULLMAN. — *C. R. Ac. Sc.*, 1946, **222**, 392.

(11) B. PULLMAN. — *C. R. Ac. Sc.*, 1946, **222**, 1396.

(12) LONGUET-HIGGINS et COULSON. — *Trans. Far. Soc.*, 1947, **43**, 87.

(13) BUU-HOI, DAUDEL, LACASSAGNE, LECOQ, MARTIN, RUDALI. — *Experientia*, 1947.

(14) *a*) R. DAUDEL et A. PULLMAN. — *J. de Phys.*, 1946, **7**, 59, 74, 105.
b) A. et B. PULLMAN. — *Experientia*, 1946, **2**, 364.

(15) A. PULLMAN. — *C. R. Ac. Sc.*, 1947, **224**, 1354.

(16) B. PULLMAN. — *C. R. Ac. Sc.*, 1946, **222**, 1501 et 1947, **224**, 1773.

Service Bibliographique du Cancer

La section du Cancer de l'Institut National d'Hygiène

PAR

Pierre DENOIX

Afin de faciliter les travaux de tous ceux qui s'intéressent au cancer, nous avons étudié le moyen de fournir à chacun une bibliographie aussi précise que possible.

La précision que nous avons voulu apporter est celle qui limite l'indication bibliographique aux seuls articles qui contiennent l'ensemble des rubriques dont l'association fait l'objet de la préoccupation momentanée du cancérologue.

A titre d'exemple, la bibliographie du « cancer provoqué par le benzopyrène » demanderait à celui à qui seraient données les références de cette question un gros travail de lecture, alors que notre procédé permet de lui donner, par exemple, uniquement les références des articles traitant à la fois du cancer provoqué par le benzopyrène, contenu dans un solvant huileux, donné *per os*, chez le rat mâle, qui reçoit par ailleurs une alimentation riche en vitamine A. Nous pouvons nous limiter aux articles publiés dans un seul pays, et ne donner les références que des articles originaux, etc...

De cette façon, le travail de dépouillement est fait à l'avance, et le temps gagné considérable.

Pour obtenir ce résultat nous avons utilisé le triage mécanique des fiches perforées, que nous avons adapté à la bibliographie.

Nous avons utilisé le système mécanographique qui transforme un document initial en une carte portant un certain nombre de références avec perforations, dont chacune correspond à une rubrique du document initial. Si l'on désire sélectionner les documents qui traitent d'une rubrique déterminée, la trieuse électrique permet de séparer, parmi l'ensemble des cartes, celles qui portent la perforation, et par conséquent, la rubrique désirée. L'intermédiaire entre le document initial et la carte perforée est un document chiffré, sorte d'analyse chiffrée du document initial.

Pour établir ce document on a dressé un code contenant, autant

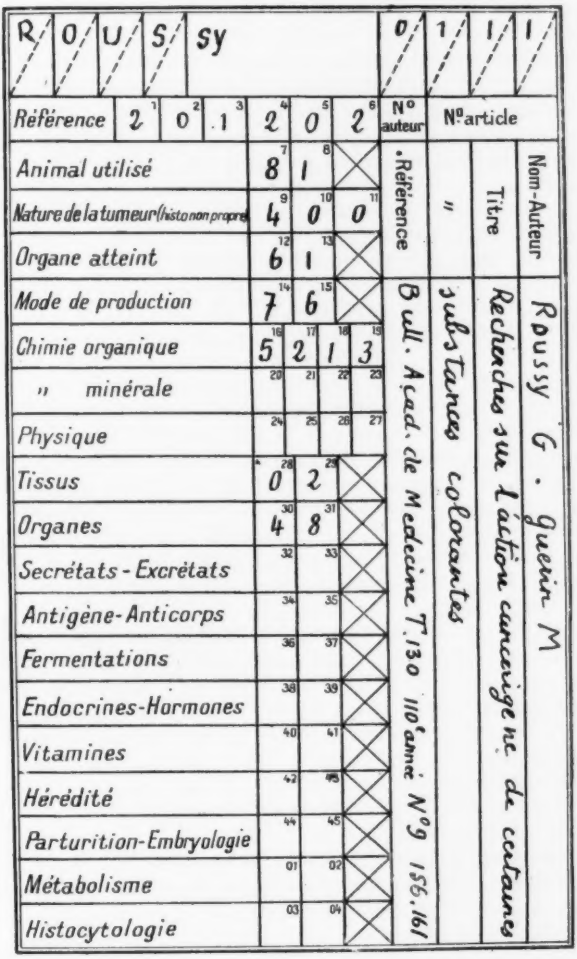
INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

Fiche Bibliographique **CANCER N°**

Alimentation	05: 1	06: 2	⊠	Analyse N°
Préparation à partir de la tumeur	07	08	⊠	
Modification de la tumeur	09	010	⊠	
Modification du terrain	011: 2	012: 2	⊠	
Profession-habitudes	013	014	015	
Morbidité - Mortalité	016	017	⊠	
Maladie Générale	018	019	⊠	
Influence du lieu	020	021	⊠	
Centres hopitaux	022: 0	023: 0	024: 2	
Pays - Région - Race	025: 1	026: 1	027: 0	
Dépistage	028	029	⊠	
Clinique	030	031	⊠	
Traitement	032	033	034	035
Germes microbiens	036	037	⊠	
Social	038	039	⊠	
Divers	040	041	⊠	
Nature de l'article	042: 1	⊠	⊠	
	043	044	045	Janvier 1948 - 2-3. N

que possible, toutes les matières, rubriques, etc... qui peuvent être retrouvées dans le document initial. Il comprend actuellement une vingtaine de pages, mais peut s'accroître de nouvelles rubriques

non encore codifiées. Si l'on sait qu'une carte perforée contient 90 co-



lonnes, et que chaque colonne présente 10 emplacements de perforation différents, on conçoit toutes les possibilités de repérage que comporte une seule carte.

Lorsqu'une rubrique utilise une colonne, il peut y avoir 10 réponses s'excluant : avec 2 colonnes 99 réponses, avec 3 colonnes 999, etc... On peut donc varier le nombre de colonnes selon l'importance de la rubrique.

Notons également que l'on peut faire plusieurs tris en cascade parmi les cartes triées par une première opération on peut faire un second triage puis, parmi ces dernières, un troisième, et ainsi de suite. A la fin de l'opération ne restent plus que les cartes correspondant aux documents initiaux contenant *à la fois* les 2, 3 (ou plus) rubriques envisagées.

Nous avons créé 36 rubriques principales d'importance inégale (voir fiche chiffrée jointe). C'est ainsi que la rubrique « l'animal utilisé » a été codifiée avec 2 colonnes, soit 99 possibilités exclusives, alors que la rubrique « chimie minérale » ou la rubrique « traitement » contiennent 4 colonnes, c'est-à-dire 9.999 possibilités.

La fiche chiffrée jointe porte en clair le nom de l'auteur, ainsi que la carte perforée qui lui correspond. Lorsque celle-ci est triée par la machine, il suffit de se reporter à la fiche chiffrée classée par ordre alphabétique, pour connaître la référence bibliographique correspondante.

Tel est le mécanisme de notre procédé. En pratique, la précision obtenue grâce au tri en cascade permet d'établir la bibliographie d'une question très limitée, associant plusieurs rubriques. C'est dans ce sens que nous désirerions vous voir utiliser notre fichier bibliographique.

Nous reproduisons ci-contre une fiche chiffrée telle qu'elle se présente dans nos classeurs (où l'ordre alphabétique est adopté), avec les précisions suivantes :

Il s'agit d'un article de M. Gustave Roussy, qui porte le N° 01 en haut à droite, car nous avons prévu la possibilité d'homonymie, réservant à chaque nom propre un numéro d'ordre. Quant aux deux derniers chiffres placés en haut à droite (0111), il s'agit du nombre 11, qui indique la référence correspondant au 11e article de M. Roussy, analysé par nous.

Animal utilisé : *rat et souris* (81).
Nature de la tumeur : *cancer conjonctif* (400).
Organe atteint : *revêtement cutané* (61).
Mode de production : *action chimique cutanée* (76).
Chimie organique : *para-amino-azobenzène* (5.213).
Tissu : *épithélium de revêtement* (02).
Organe : *foie* (48).
Alimentation : *facteur inhibant* (12).
Modification du terrain : *inhibition* (22).
Centres, hôpitaux : *travail de l'Institut du cancer* (002).
Pays : *travail parisien* (110).
Nature de l'article : *article original* (1).

On voit par cet exemple que :

a) Une telle fiche remplace au minimum 13 fiches ordinaires (la 13e correspondant au classement alphabétique par nom d'auteur), sans compter toutes les associations de 2, 3 (ou plus) rubriques.

b) Un tri donnant l'indication renvoyant à la fiche chiffrée permet de connaître rapidement le reste du contenu de l'article.

Nous n'avons commencé à analyser les articles qu'au 1er janvier 1946. Nous complétons peu à peu le nombre de publications mondiales qui entrent dans notre bibliographie. Dès maintenant, ce qui a été fait est à la disposition de tous les chercheurs que la cancérologie intéresse en France ou à l'étranger.

Bibliographie

CANCER : *Diagnostic, Traitement et Pronostic* (Diagnosis, Treatment, and Prognosis), par L. V. ACKERMAN et J. A. del REGATO (un volume, 1115 pages, 76 tableaux et 745 figures), Saint-Louis (Etats-Unis), Mosby, éditeur.

Dans une préface très détaillée les auteurs expliquent que leur but n'a pas été d'écrire une Encyclopédie du Cancer mais de faire connaître aux étudiants et aux omnipraticiens les divers aspects du problème cancéreux, car jusqu'à présent aucun ouvrage de ce genre n'a été présenté au corps médical. Tout au plus peut-on trouver dans certains traités de Pathologie des notions sur certaines localisations tumorales; mais, en général, il s'agit d'articles trop condensés, dispersés ou anciens, sans intérêt pratique pour le médecin. L'attention des auteurs a été, en outre, attirée d'une part, par l'augmentation de la morbidité; d'autre part, par l'absence de notions élémentaires des praticiens dont le rôle dans le dépistage précoce de cette affection est capitale.

Le public actuellement plus averti doit pouvoir trouver auprès d'eux un diagnostic et un traitement sûr et précoce. Ils ont donc mis à leur portée tous les enseignements que l'on pouvait retirer d'un examen clinique, radiologique et histologique approprié. L'ouvrage se compose de deux parties :

Dans la première, les auteurs étudient les sujets d'intérêt pratique.

Ils passent ainsi successivement en revue les diverses étapes de la Recherche en Cancérologie, pour arriver aux théories les plus modernes.

Dans un deuxième chapitre le médecin est initié à la pratique de la biopsie sous toutes ses formes (prélèvements divers, aspiration, etc...). Cette première partie se termine par un exposé du traitement général des diverses formes de cancer.

La deuxième partie de l'ouvrage est consacrée à l'étude des diverses tumeurs de l'organisme. Chaque localisation tumorale est étudiée de manière à faire ressortir les principaux points utilisables par le médecin tout en éliminant une description trop complète et fastidieuse. On y trouve successivement une brève étude anatomique de l'organe ou du tissu envisagé, puis une description des lymphatiques, le plus souvent empruntée à notre compatriote le Pr Rouvière, de nombreux schémas montrant la place des territoires ganglionnaires qui doivent être examinés systématiquement. Viennent ensuite un court exposé sur la fréquence et les causes favorisantes de la variété tumorale ; une description plus importante de l'aspect macroscopique des lésions, suivie d'un résumé histologique. Le chapitre Clinique et Diagnostic est minutieusement décrit pour mettre le médecin sur la voie des diverses explorations qu'il devra automatiquement faire, aidé lorsqu'il le faudra par l'examen radiologique. Toutes ces épreuves sont sanctionnées par la biopsie.

Enfin, les deux derniers chapitres : Traitement et Pronostic, montrent ce que l'on peut espérer des dernières techniques chirurgicales et radio- ou radiumthérapiques.

Cet ouvrage contient ainsi les éléments qui permettent à l'omnipraticien comme à l'étudiant de collaborer efficacement à la lutte anticancéreuse en leur donnant une vue d'ensemble de la Cancérologie.

J. Chauvin.

ANNÉE 1947

TABLE ALPHABÉTIQUE DES AUTEURS

Pages

B

BLANC (M.) — Cancer du col et grossesse ; leur traitement (N° 3). . . . 223

BLANCHET (H.) et DARGENT (M.) — (Voir Dargent (N° 1) 2

BUU-HOÏ, LECOCQ (J.), RUDALI (G.) et LACASSAGNE (A.) — (Voir Lacassagne) (N° 1) 22

C

CERNÉA, MOULONGUET et MALLET — (Voir Moulonguet) (N° 2). 101

CHARPIN (J.), PAYAN (H.), CORNIL (L.) et GASTAUT (H.) — (Voir Cornil) (N° 1) 57

CORNIL (L.) et GASTAUT (H.) — Lemmo-schwannoblastome de l'estomac (N° 1) 43

CORNIL (L.), GASTAUT (H.) CHARPIN (J.) et PAYAN (H.) — Considérations critiques sur le métabolisme des hydrates de carbone dans les tumeurs malignes (N° 1) 57

COURTIAL (J.) et REVERDY (J.) — (Voir J. Reverdy) (N° 2) 162

D

DARGENT (M.) et BLANCHET (H.) — Contribution au diagnostic des tumeurs apparemment primitives du cou. A propos des « branchiomes » (N° 1). 2

DARGENT (M.) et PAPILLON (J.) — Le cancer du plancher de la bouche (N° 2). 116

Pages

DARGENT (M.) et MARTIN (J. F.) — (Voir J. F. Martin) (N° 2). 179

DENOIX (P.) — Le cancer en A. O. F. de 1940 à 1946, d'après les documents recueillis par le Service de Santé des troupes coloniales (N° 3). 196

DENOIX (P.) — La section du cancer de l'Institut National d'Hygiène, Service bibliographique du cancer (N° 3). 259

DUCUING (J.) et FICAT (P.) — Les résultats du traitement du cancer du sein (N° 2). 82

F

FICAT (P.) et DUCUING (J.) — (Voir Ducuing) (N° 2) 82

FLORENTIN (P.) et GRIMAUD (R.). — Etude anatomo-clinique d'un pseudo-sarcome de la langue (N° 1). 19

FLORENTIN (P.) et GRIMAUD (R.) — Cancers du plancher de la bouche. Statistiques du centre anticancéreux de Lorraine (N° 2). 177

G

GASTAUT (H.) et CORNIL (L.) — (Voir Cornil) (N° 1). . 43

GASTAUT (H.), CHARPIN (J.), PAYAN (H.) et CORNIL (L.) — (Voir Cornil) (N° 1) 57

GRIMAUD (R.) et FLORENTIN (P.) — (Voir Florentin) (N° 1). 19

Pages

GRIMAUD (R.) et FLORENTIN (P.) — (Voir Florentin) (N° 2) 177

GUÉRIN (M.) et OBERLING (Ch.) — (Voir Oberling) (N° 1). 30

GUÉRIN (M. et P.) — Etude sur l'immunisation directe et croisée avec les sarcomes et les leucémies chez la poule (N° 3). . . 218

H

HABIBI (M.) — Processus tumoraux et pseudo-tumoraux en relation avec la dysenterie amibienne (N° 1). 65

HABIBI (M.) — Deux cas de cancer du sein chez deux fillettes, l'une de 7 et l'autre de 9 ans (N° 1). . 75

HARTMANN (G. D.) — Recherches expérimentales sur le traitement du cancer par l'élévation de la fièvre (N° 2) 188

L

LABORDE (S.) et TAILLARD (P.) — Les cancers du plancher buccal (N° 2) 153

LACASSAGNE (A.), BUU-HOÏ, LECOCQ (J.) et RUDALI (G.) — Production de sarcomes chez la souris par injection de Benzacridine angulaire (N° 1) 22

LECOCQ (J.), RUDALI (G.), LACASSAGNE (A.) et BUU-HOÏ (N° 1) 22

M

MALLET, CERNÉA et MOULONGUET — (Voir Moulonguet (N° 2) 101

MARTIN (J. F.) et DARGENT (M.) — Tumeur d'un corpuscule carotidien accessoire (N° 2) 179

Pages

MOULONGUET, MALLET et CERNÉA. — Traitement des cancers du plancher de la bouche et des mandibules (N° 2). 101

O

OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.) — Les réactions épithéliomateuses de la peau du rat après badigeonnage par le benzopyrène (N° 1) 30

P

PAPILLON (J.) et DARGENT (M.) — (Voir Dargent) (N° 2). 116

PAYAN (H.), CORNIL (L.), GASTAUT (H.) et CHARPIN (J.). — (Voir Cornil) (N° 1) 57

PULLMAN (Mme A.) — Structure électronique et pouvoir cancérigène des molécules aromatiques. Interprétation de quelques nouveaux résultats expérimentaux (N° 3). . . . 245

R

REVERDY (J.) et COURTIAL (J.) — Le traitement des cancers du plancher de la bouche à la Fondation Curie de 1924 à 1941 (N° 2). 162

RUDALI (G.), LACASSAGNE (A.), BU-UHOÏ et LECOCQ (J.) — (Voir Lacassagne) (N° 1). 22

T

TAILLARD (P.) et LABORDE (S.) — (Voir S. Laborde) (N° 2). 153

W

WALLON (E.) — Cancers du plancher de la bouche. Pronostic et traitement (N° 2). 108

WICKHAM (Yves-Louis). — Notice nécrologique (1893-1947) (N° 1). 79

ANNÉE 1947

TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

B Pages

Benzopyrène. — (Les réactions épithéliomateuses de la peau du rat après badigeonnage par le), par Ch. OBERLING et M. GUÉRIN (N° 1). 30

Cancer en A. O. F. de 1940 à 1946, d'après les documents recueillis par le Service de Santé des troupes coloniales, par P. DENOIX. (N° 3). 196

C

Col et grossesse, leur traitement. — (Cancer du), par M. BLANC. (N° 3). 223

Corpuscule carotidien accessoire. — (Tumeur d'un), par J. F. MARTIN et M. DARGENT. (N° 2). 179

Cou. A propos des « branchiomes ». — (Contribution au diagnostic des tumeurs apparemment primitives du), par M. DARGENT et H. BLANCHET. (N° 1). 2

E

Estomac. — (Lemmo-schannoblastome de l'), par L. CORNIL et H. GASTAUT. (N° 1). 43

F

Fièvre. — (Recherches expérimentales sur le traitement du cancer par l'élévation de la), par G.-D. HARTMANN. (N° 2) 188

G

Grossesse, leur traitement. — (Cancer du col et), par M. BLANC. (N° 3) 223

H

Hydrates de carbone dans les tumeurs malignes. — (Considérations critiques sur le métabolisme des), par L. Cornil, H. Gastaut, J. Charpin, et H. Payan. (N° 1) 57

I

Immunisation directe et croisée avec les sarcomes et les leucémies chez la poule. — (Etude sur l'), par M. et P. Guérin. (N° 3). 218

Institut national d'Hygiène. Service bibliographique du cancer. — (La section du cancer de l'), par P. Denoix. (N° 3). . 259

L

Langue. — (Etude anatomo-clinique d'un speudo-sarcome de la), par P. Florentin et R. Grimaud. (N° 1). 19

Lemmo-schwannoblastome de l'estomac, par L. Cornil et H. Gastaud. (N° 1) 43

Leucémies chez la poule. — (Etude sur l'immunisation directe et croisée avec les sarcomes et les), par M. et P. Guérin. (N° 3). 218

N

Notice nécrologique. — Yves-Louis Wickham (1893-1947) (N° 1) 79

P

Peau du rat après badigeonnage par le benzopyrène. — (Les réactions épithéliomateuses de la), par Ch. Oberling et M. Guérin. (N° 1). 30

Plancher de la bouche et des mandibules. — (Traitement des cancers du), par Moulonguet, Mallet et Cernéa (N° 2) 101

Plancher de la bouche. Pronostic et traitement. — (Cancers du), par E. Wallon. (N° 2) 108

Plancher de la bouche (Le cancer du), par M. Dargent et J. Papillon. (N° 2) 116

Plancher de la bouche à la Fondation Curie de 1924 à 1941. — (Le traitement des cancers du), par J. Reverdy et J. Courtial. (N° 2) 162

Plancher de la bouche. Statistiques du Centre anticancéreux de Lorraine. — (Cancers du), par P. Florentin et R. Grimaud. (N° 2) 177

Plancher buccal. — (Les cancers du), par S. Laborde et P. Taillard. (N° 2). 153

Pages

Pouvoir cancérigène des molécules aromatiques. Interprétation de quelques nouveaux résultats expérimentaux. — (Structure électronique et), par A. PULLMAN. (N° 3). 245

Processus tumoraux et pseudo-tumoraux en relation avec la dysenterie amibienne, par M. HABIBI. (N° 1). 65

Pseudo-sarcome de la langue. — (Etude anatomo-clinique d'un), par P. FLORENTIN et R. GRIMAUD. (N° 1). 19

R

Réactions épithéliomateuses de la peau du rat après badigeonnage par le benzopyrène, par Ch. OBERLING et M. GUÉRIN. (N° 1) 30

S

Sarcomes chez la souris par injection de benzacridine angulaire. — (Production de), par A. LACASSAGNE, BUU-HOÏ, J. LECOCQ et G. RUDALI. (N° 1) 22

Sarcomes et les leucémies chez la poule. — (Etude sur l'immunisation directe et croisée avec les), par M. et P. GUÉRIN. (N° 3) 218

Sein chez deux fillettes, l'une de 7 et l'autre de 9 ans. — (Deux cas de cancer du), par M. HABIBI. (N° 1). 75

Sein. — (Les résultats du traitement du cancer du), par J. DUCUING et P. FICAT. (N° 2), ... 82

Structure électronique et pouvoir cancérigène des molécules aromatiques. Interprétation de quelques nouveaux résultats expérimentaux, par A. PULLMAN. (N° 3). 245

T

Traitement du cancer par l'élévation de la fièvre. — (Recherches expérimentales sur le), par G.-D. HARTMANN. (N° 2). 188

Tumeurs apparemment primitives du cou. A propos des « branchiomes ». — (Contribution au diagnostic des), par M. DARGENT et H. BLANCHET. (N° 1). 2

Le Gérant : Georges MASSON.

MASSON & Cie, Éditeurs, Paris, — N° d'ordre : 593. — Dépôt légal : 1er trimestre 1948
Imprimé par l'Imprimerie Alençonnaise, Maison Poulet-Malassis, Alençon (Orne) France
Dépôt légal : 1er trimestre 1948. — N° d'ordre 800

MASSON ET Cie, ÉDITEURS, 120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS-VIe

MÉTHODES STATISTIQUES EN MÉDECINE ET EN BIOLOGIE

par E. MORICE

Professeur à l'Institut de statistique de l'Université de Paris

AVEC LA COLLABORATION DE

Mlle M. TISSERAND et J. REBOUL

Un volume de 182 pages, 53 figures, nombreux tableaux et graphiques 480 fr.

L'ÉVOLUTION BIOCHIMIQUE

par Marcel FLORKIN

Professeur à l'Université de Liége

DEUXIÈME ÉDITION

Un volume de 210 pages, avec 25 figures.. .. .. 300 fr.

RADIOBIOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET APPLIQUÉE

Tome II, N° I du

« BULLETIN MÉDICAL BRITANNIQUE »

95 pages, avec figures.. .. .. 177 fr.

Série française du BRITISH MEDICAL BULLETIN

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

MÉDICATIONS

ET PROCÉDÉS NOUVEAUX

(18e année 1946)

par A. RAVINA

Un volume de 188 pages.. .. .. 220 fr.